

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08680

研究課題名（和文）かゆみ過敏の治療に向けたアロネーシスの発症因子および調節機構の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the promoting factors and their regulatory mechanism of mechanical alloknesis for the treatment of itch hypersensitivity

研究代表者

古宮 栄利子 (Komiya, Eriko)

順天堂大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：90647009

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：アトピー性皮膚炎などに代表される皮膚疾患では、通常では侵襲性のない機械刺激がかゆみを誘発する「(機械的)アロネーシス」というかゆみ過敏現象が、かゆみと掻破の悪循環の引き金となることが知られる。アロネーシスの発現機序として皮膚バリア低下に伴う神経伸長のみが知られていた中、申請者はCD26欠損マウスが神経伸長を伴わずにアロネーシスを起こすことを発見した。そこで既知の神経伸長とは異なるかゆみ過敏の発現機序を解明することを目的に同マウスを用いた解析を行った結果、アロネーシス促進因子エンドモルフィン(EM)およびEM-CD26調節軸を同定した。本成果は即効性の高い抗かゆみ過敏治療薬の開発へ発展しうる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年の研究において、通常のかゆみこと「化学的かゆみ」と機械刺激によるアロネーシスの伝達経路は、異なる神経経路を介することが明らかになりつつある。しかし化学的かゆみが末梢組織と脊髄の両方においてその機序が詳細に解明されつつあるのに対し、アロネーシスの亢進機序については、脊髄で仲介神経集団の同定が進んでいるものの、末梢組織においては神経伸長が知られるのみであった。今回の成果は、末梢において神経伸長によらないアロネーシス亢進機序を明らかにした点に学術的意義があると考えられる。さらにこの成果で同定されたCD26の持つアロネーシス抑制効果は、即効性の高いかゆみ過敏治療薬にも応用できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In skin diseases, such as atopic dermatitis, it is known that a vicious cycle of itch and scratching is triggered by an itch-hypersensitivity phenomenon called 'alloknesis', in which a normally non-invasive stimulus triggers itch. While the only known mechanism for the development of alloknesis was nerve elongation associated with a reduced skin barrier, the principal investigator discovered that CD26-deficient mice induce alloknesis without nerve elongation. We therefore analyzed the same mice with the aim of elucidating the mechanisms underlying the development of itch hypersensitivity, which is distinct from known nerve growth, and have identified the alloknesis-promoting factor endomorphin (EM) and the EM-CD26 regulatory axis. The results could lead to the development of fast-acting anti-pruritus hypersensitivity therapies.

研究分野：かゆみ 皮膚科学 動物行動学

キーワード：かゆみ アロネーシス CD26/DPPIV エンドモルフィン 神経ペプチド 末梢組織 オピオイド

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

乾皮症、アトピー性皮膚炎(AD)、乾癬など、慢性的なかゆみを伴う多くの皮膚疾患では、掻く行為そのものが皮膚病変を悪化させることによって、かゆみをさらに悪化させるという悪循環がしばしば観察される。こういった皮膚ではよく、健常対照者よりもかゆみに対する感受性が亢進した、「かゆみ過敏」状態を示すことが知られている。

通常は無害な機械的刺激によって引き起こされる「かゆみ過敏」は、「(機械的) アロネーシス」と呼ばれ、AD などに代表される乾燥肌をベースとした複数の皮膚疾患の患者や、それらのマウスモデルにおいて多く報告されている (Pain 2016, Pain 2017 ほか)。

またこのアロネーシスは、皮膚内外の刺激から放出されるヒスタミンやプロテアーゼなどの化学メディエーターによって引き起こされる、いわゆる通常のかゆみ「化学的かゆみ」とは異なる神経経路によって媒介されることが、数多くの報告により明らかになりつつある (Cell Rep 2019, Neuron 2019 ほか)。しかし、化学的かゆみが末梢組織と脊髄の両方においてその機序が詳細に解明されつつあるのに対し、アロネーシスの亢進機序については、脊髄においては仲介神経集団の同定が進んでいるものの、末梢組織においては殆ど知られておらず、神経伸長が知られるのみであった (J Dermatol. 2014, J Invest Dermatol. 2018, 刺激をかゆみとして受け取る“センサー”である神経が増えると、同じ強さの刺激によっても、よりかゆみが強く伝わるという仕組み)。

上記の背景のもと、研究代表者は CD26 と呼ばれる分子の欠損マウスが、アロネーシスを誘発しており、CD26 をこのマウスに皮内投与すると、このアロネーシスが即座に抑制されることを発見した。CD26 分子は 110kDa の II 型膜糖タンパク質であり、T 細胞共刺激分子としての機能をはじめ、多機能タンパク質として自己免疫疾患やがんなどの様々な疾患に関与している (Trends Immunol. 2008 ほか)。特に、同分子の有する 2 番目のアミノ酸が L-プロリンまたは L-アラニンであるペプチドを 2 アミノ酸ずつ切断する dipeptidyl peptidase IV (DPPIV) 酵素活性は、様々な生理活性物質の活性調節に重要な役割を担っている。研究代表者らは近年、DPPIV がサブスタンス P (SP) の切断を制御することによって乾癬性かゆみと関連していることを報告してきた (J Dermatol Sci. 2017)。しかしながら、CD26 分子もしくは DPPIV 酵素における、アロネーシスへの関与は知られていなかった。

上記の結果のうち、特に皮内投与によって即座にアロネーシスが抑制されたとの結果は、CD26 が神経伸長よりもタイムスパンが短い機序によって、皮膚においてアロネーシスを調節している可能性を示唆している。そこで本研究では、CD26 欠損マウスを用いて、末梢組織における機械的アロネーシスにおける CD26/DPPIV の役割の解明を行った。

2. 研究の目的

本研究では、末梢組織における神経伸長に由来しないアロネーシスの調節機序を解明することを目指し、機械的アロネーシスにおける CD26/DDPIV の調節機序を明らかにすることを目的とした。

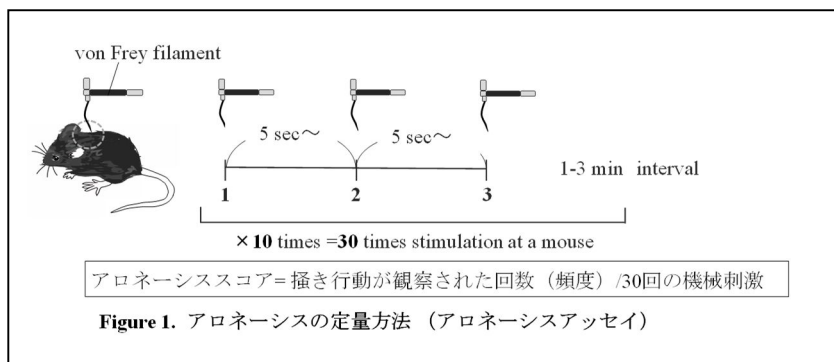
3. 研究の方法

(1) マウス

マウスには C57BL/6J 系統の CD26 欠損マウスを研究協力者より供与頂き、その対照群には野生型の C57BL/6J を日本クレアもしくはオリエンタル酵母より購入して使用した。両群とも実験には 8-16 週齢を使用した (両群を比較する際は週齢を揃えて使用した)。全てのマウスは、温度 (23°C~25) と光 (午前 8 時~午後 8 時の間、光を照射) を制御した条件下で飼育された。餌と水は自由に与えた。動物実験はすべて順天堂大学動物倫理委員会の承認を得た後、順天堂大学動物実験指針」に則って実施した。

(2) 機械的かゆみレベルの定量 (アロネーシスアッセイ)

アッセイを行う少なくとも 2 日以上前に、マウスの頸背部を丁寧に剃毛した。当日はマウスを 1 匹ずつケージに入れ、1 時間以上馴化を行った。マウスの頸背部に、屈曲力 0.008 g-1.4 g の von Frey フィラメント (特に明記がない場合には 0.07 g 及び 0.16 g を用いた) で 5 秒以上



間隔を空けて 3 回の機械刺激を与え、これを 10 セット実施した (1 匹のマウスに対し、合計 30

回の機械刺激)。機械刺激の直後に搔破した場合のみを 1 点として機械的かゆみレベルを計数し、その回数をアロネーシスコアとした (Figure 1)。

さらに、アロネーシスに対する試薬や CD26 分子の影響を調べる場合には、CD26 欠損マウスまたは野生型マウスに、29G マイジェクターを用いて 1 匹につき 50 μ l の皮内投与を行い、その直後からアロネーシスアッセイを開始した。起痒物質であるエンドモルフィン(EM)の効果調べる場合には、化学的 (自発的)かゆみによって引き起こされる行動がアロネーシスコアに影響を与えるため、化学的かゆみのピークが収束する皮内投与の 30 分後にアロネーシスアッセイを開始した。

(3) 化学的 (自発的)かゆみレベルの測定 (SCLABA-system)

アッセイを行う少なくとも 2 日以上前に、マウスの頸背部を丁寧に剃毛した。試験当日には、マウス 2 群 (1 群につき 8 匹)を SCLABA-system (NOVERTEC 社)上のアクリルケージに 1 匹ずつ入れ (1 台につき 4 区画)、1 時間以上馴化を行った。その後、各マウスにおける後肢による頸背部の引っ掻き発作の頻度を、観察者を実験室に入れない状態でそれぞれ指定の時間長のあいだ測定を行った。マウスの掻き行動は、SCLABA-system に付属するセンサーにより自動的にビデオ撮影され、サムネイルとして保存された。後日、そのサムネイルを確認し、掻き行動ではないものについては削除した。EM による化学的かゆみの測定の際は、マウスを馴化した後に項目(2)と同様の方法で皮内投与を行い、その直後から SCLABA-system による測定を開始した。

(4) 免疫組織化学染色

マウス皮膚を回収して凍結ブロックを作製し、さらにクライオスタットによって 10 μ m の凍結切片を作製した。得られた凍結切片を氷冷アセトンにより固定後、2 時間のブロッキングを行い、各種 1 次抗体を 4 $^{\circ}$ C にて一晩インキュベートすることで作用させた。その後凍結切片を緩衝液により wash し、各種 2 次抗体を 2 時間インキュベート後、カバーガラスで覆い、封入剤にて封入した。封入後の切片は Keyence BZ-X800 によって撮像を行った。

4. 研究成果

上述の通り、可溶性 CD26 分子を CD26 欠損マウスに皮下投与を行うと、即座にアロネーシスが抑制されることから、CD26 分子は神経伸長よりも短い時間間隔の機序で皮膚組織においてアロネーシスを抑制していると考えられる。実際に、CD26 欠損マウスと野生型マウスの皮膚の神経密度・神経長は有意な差が観察されなかった。また、野生型マウスの皮膚と脊髄の CD26 発現レベルについて比較観察を行ったところ、圧倒的な差で皮膚真皮層において発現していることが確認された。そこで、CD26 の DPPIV 酵素活性がこのアロネーシス抑制作用を調節しているかどうかを明らかにするために、CD26 の DPPIV 酵素活性中心であるセリン残基をアラニンに置換した、酵素不活性型 CD26 についても同様に皮内投与を行い、アロネーシスアッセイを行った。その結果、酵素不活性型 CD26 では、CD26 欠損マウスのアロネーシスを抑制しなかった。この結果より研究代表者は、CD26 がその DPPIV 酵素活性によって皮膚で何らかのかゆみ過敏誘発因子を切断・分解することでアロネーシスを抑制しているのではないかと考えた。

そこでいくつかの阻害剤を用いたところ、末梢性 μ -オピオイド受容体疎外薬であるナロキソンメチオイドによって、CD26 欠損マウスのアロネーシスがほぼ完全に抑制されることが明らかになった。これらの結果より研究代表者は、DPPIV により切断調節されているかゆみ過敏誘発因子として、 μ -オピオイドリガンド、エンドモルフィン(EM)-1 および EM-2 に着目した。

EM-1 および EM-2 (以下 EMs)は、ともに 4 アミノ酸から構成される神経ペプチドであり、DPPIV 酵素活性によって前後ジペプチドずつに分解されることが知られている (Brain Res. 1999, Biochem Pharmacol. 2003)。また、それぞれの前駆体タンパク質が酵素により切断され合成されていると考えられているが、前駆体タンパク質はどちらもまだ同定されていない。そこで野生型マウスに EM-1 および EM-2 を皮内投与し、化学的かゆみやアロネーシスが誘発されるかを解析した。その結果、どちらの EM も化学的かゆみを誘発し、そのピークが収束する 30 分後に行ったアロネーシスアッセイでも、有意な亢進を示すことが明らかになった。ただし、それらの誘発能は、EM-1、EM-2 どちらについてもアロネーシス誘発能の方が強く、低濃度条件では、アロネーシスのみしか誘導されないことが明らかになった。また、EMs による化学的かゆみと、アロネーシスコアは、どちらもナロキソンメチオイドによって大幅に抑制された。

さらに EM-1 と EM-2 は共に、これまで殆ど中枢神経における発現しか報告されていなかったが、皮膚のケラチノサイト、線維芽細胞および神経線維でも発現していることを明らかにした。さらに、EM-1 および EM-2 を構成する 4 アミノ酸について、前後ジペプチドを合成し、皮内に投与したところ、完全長の EM-1 および EM-2 と比較して、化学的かゆみおよびアロネーシスの誘発能は、大幅に抑制された。以上のことから、EM-1 および EM-2 は、皮膚において発現しており、 μ -オピオイド受容体を介して優先的にアロネーシスを促進すること、また DPPIV 酵素によりその作用は抑制されることが示唆された。

すなわち、通常は皮内に存在している CD26 分子が、その DPPIV 酵素活性によって EM-1 および EM-2 を適度に分解しており、アロネーシスは適度に保たれているが、CD26 欠損マウスの皮膚では、DPPIV 酵素活性がなくなったことにより EM-1 および EM-2 の分解調節不全が起こり、その結果アロネーシスが亢進したと考えられる(Figure 2)。

今回の成果は、末梢において神経伸長によらないアロネーシス亢進機序を明らかにした点に学術的意義があると考えている。また、この成果で同定された CD26 の持つアロネーシス抑制効果は、即効性の高いかゆみ過敏治療薬にも応用できる可能性がある。

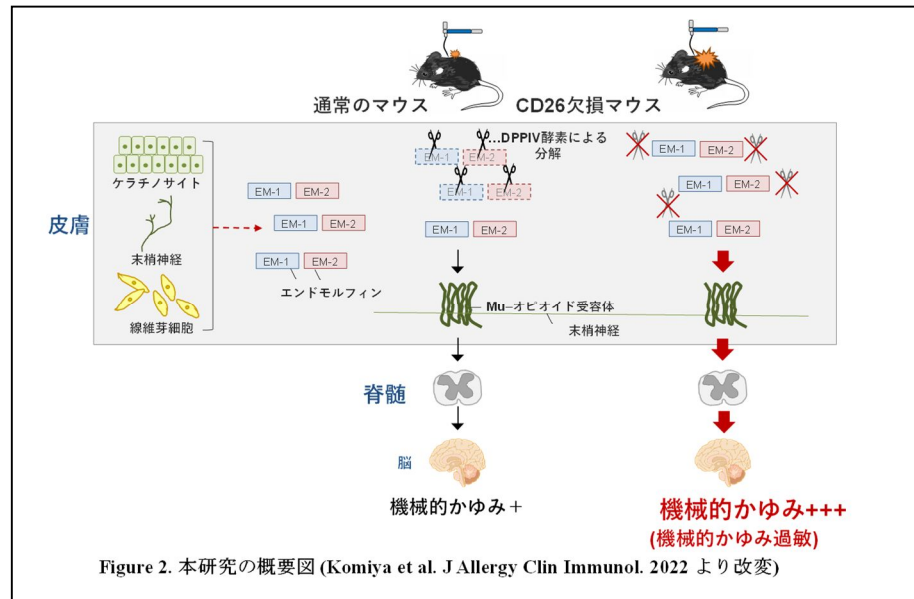


Figure 2. 本研究の概要図 (Komiya et al. J Allergy Clin Immunol. 2022 より改変)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Toyama Sumika, Tominaga Mitsutoshi, Komiya Eriko, Kusano Shuichi, Kaneko Takahide, Takamori Kenji	4. 巻 8
2. 論文標題 Oral administration of 4 -demethyl nobiletin inhibits dry skin-induced mechanical alloknosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Itch	6. 最初と最後の頁 e0069
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/itx.0000000000000069	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kamata Yayoi, Kato Rui, Tominaga Mitsutoshi, Toyama Sumika, Komiya Eriko, Utsumi Jun, Kaneko Takahide, Suga Yasushi, Takamori Kenji	4. 巻 4
2. 論文標題 Identification of keratinocyte cytoprotectants against toxicity by the multikinase inhibitor sorafenib using drug repositioning	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 JID Innovations	6. 最初と最後の頁 100271
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.xjidi.2024.100271	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Ryoma Kishi, Sumika Toyama, Mitsutoshi Tominaga, Yayoi Kamata, Eriko Komiya, Takahide Kaneko, Yasushi Suga, Kenji Takamori	4. 巻 12
2. 論文標題 Effects of Dupilumab on Itch-Related Events in Atopic Dermatitis: Implications for Assessing Treatment Efficacy in Clinical Practice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 239
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cells12020239.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Komiya E, Tominaga M, Hatano R, Kamikubo Y, Toyama S, Sakairi H, Honda K, Itoh T, Kamata Y, Tsurumachi M, Kishi R, Ohnuma K, Sakurai T, Morimoto C, Takamori K.	4. 巻 149
2. 論文標題 Peripheral endomorphins drive mechanical alloknosis under the enzymatic control of CD26/DPPIV.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol.	6. 最初と最後の頁 1085-1096
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jaci.2021.08.003.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Komiya E, Tominaga M, Kamata Y, Y Suga, Takamori K	4. 巻 21
2. 論文標題 Molecular and Cellular Mechanisms of Itch in Psoriasis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 8406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21218406.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kamata Y, Tominaga M, Umehara Y, Honda K, Kamo A, Moniaga CS, Komiya E, Toyama S, Suga Y, Ogawa H, Takamori K	4. 巻 140
2. 論文標題 Calcium-Inducible MAPK/AP-1 Signaling Drives Semaphorin 3A Expression in Normal Human Epidermal Keratinocytes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Invest Dermatol.	6. 最初と最後の頁 1346-1354
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2020.01.001.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計25件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 Eriko Komiya, Kotaro Honda, Yui Toyosawa, Sumika Toyama, Go Kojima, Yayoi Kamata, Hideoki Ogawa, Mitsutoshi Tominaga, Kenji Takamori
2. 発表標題 Neurotrophin reduces dry skin induced alopecia via the descending inhibitory system
3. 学会等名 ISID 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Sumika Toyama, Yayoi Kamata, Eriko Komiya, Mitsutoshi Tominaga, Hideoki Ogawa, Kenji Takamori
2. 発表標題 Relationship between regulatory T cell distribution and interleukin-33 in a mouse model of atopic dermatitis
3. 学会等名 ISID 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名	Qiaofeng. Zhao, Mitsutoshi Tominaga, Sumika Toyama, Eriko Komiya, Tomohiro. Tobita, Yayoi Kamata, Kenji Takamori
2. 発表標題	Effects of psychological stressors on itch of atopic dermatitis
3. 学会等名	ISID 2023 (国際学会)
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	Yayoi Kamata, Rui Kato, Mitsutoshi Tominaga, Sumika Toyama, Eriko Komiya, Jun Utsumi, Takahide Kaneko, Yasushi Suga, Hideoki Ogawa, Kenji Takamori
2. 発表標題	Development of keratinocyte cytoprotectant against toxicity of multikinase inhibitor sorafenib
3. 学会等名	ISID 2023 (国際学会)
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	Ryoma kishi, Sumika Toyama, Mitsutoshi Tominaga, Yayoi Kamata, Eriko Komiya, Takahide Kaneko, Yasushi Suga, Kenji Takamori
2. 発表標題	Effects of dupilumab on itch-related events in atopic dermatitis: Implications for assessing treatment efficacy in clinical practice
3. 学会等名	ISID 2023 (国際学会)
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	富永光俊, 本田耕太郎, 楠部史也, 飛田知央, 古宮栄利子, 横田将史, 黒澤大, 高橋伸明, 外山扇雅, 趙巧鳳, 左穎, 鎌田弥生, 高森建二
2. 発表標題	機械的アロネーシスの発生メカニズムの解明と治療法の開発
3. 学会等名	第75回日本皮膚科学会西部支部学術大会
4. 発表年	2023年

1. 発表者名 豊澤 優衣, 古宮 栄利子, 金子 高英, 須賀 康, 富永 光俊, 高森 建二
2. 発表標題 ドライスキン誘発性アロネーシスに対する経口JAK阻害剤による調節機序の解明
3. 学会等名 第75回日本皮膚科学会西部支部学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Eriko Komiya, Mitsutoshi Tominaga, Sumika Toyama, Kotaro Honda, Yayoi Kamata, Kenji Takamori
2. 発表標題 The peripheral molecular mechanism of alopecia regulation.
3. 学会等名 The 32nd International Symposium for Itch (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Go Kojima, Eriko Komiya, Kotaro Honda, Yayoi Kamata, Takahide Kaneko Yasushi, Suga, Mitsutoshi Tominaga, Kenji Takamori
2. 発表標題 Possible effective medications and their mechanisms of action for pruritus in elderly.
3. 学会等名 12th World Congress on Itch (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Qiaofeng Zhao, Mitsutoshi Tominaga, Sumika Toyama, Eriko Komiya, Tomihito Tobita, Ying Zuo, Kotaro Honda, Yayoi Kamata, Kenji Takamori
2. 発表標題 Effects of psychological stressors on itch of atopic dermatitis in NC/Nga mice.
3. 学会等名 12th World Congress on Itch (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Mitsutoshi Tominaga, Kotaro Honda, Fumiya Kusube, Tomohiro Tobita, Eriko Komiya, Masafumi Yokota, Masaru Kurosawa, Nobuaki Takahashi, Sumika Toyama, Qiaofeng Zhao, Zuo Ying, Yayoi Kamata, Kenji Takamori
2. 発表標題 Spinal cholecystokinin-2 receptor is involved in the induction of mechanical allodynia.
3. 学会等名 12th World Congress on Itch (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ryoma Kishi, Sumika Toyama, Mitsutoshi Tominaga, Yayoi Kamata, Eriko Komiya, Takahide Kaneko, Yasushi Suga, Kenji Takamori
2. 発表標題 Therapeutic effects of dupilumab on itch-related events in atopic dermatitis.
3. 学会等名 12th World Congress on Itch (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小島豪, 古宮栄利子, 本田耕太郎, 鎌田弥生, 金子高英, 須賀康, 富永光俊, 高森建二
2. 発表標題 老人性そう痒症に有効な薬剤とその作用機序の解明
3. 学会等名 第87回日本皮膚科学会東京支部学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鎌田弥生, 加藤 壘, 富永光俊, 外山扇雅, 古宮栄利子, 内海 潤, 金子高英, 須賀 康, 高森建二
2. 発表標題 分子標的型抗がん剤ソラフェニブによる表皮細胞障害に対する細胞保護剤の開発
3. 学会等名 第53回日本皮膚免疫アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Toyosawa Y, Komiya E, Tominaga M, Takamori K.
2. 発表標題 Effects of oral JAK inhibitors on itch hypersensitivity in dry skin model mice.
3. 学会等名 The 31st International Symposium for Itch (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Komiya E, Honda K, Toyosawa Y, Toyama S, Kojima G, Kamata Y, Tominaga M, Takamori K.
2. 発表標題 A single administration of Neurotropin reduces dry skin-induced mechanical allodynia in mice.
3. 学会等名 The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鎌田弥生, 富永光俊, 古宮栄利子, 外山扇雅, 本田耕太郎, 趙巧鳳, 飛田知央, 高森建二
2. 発表標題 アトピー性皮膚炎病変部におけるセマフォリン3Aの発現減少要因の解明.
3. 学会等名 第52回 日本皮膚免疫アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Komiya E, Tominaga M, Hatano R, Itoh T, Honda K, Toyama S, Kamata Y, Otsuka H, Ohnuma K, Morimoto C, Takamori K
2. 発表標題 CD26/DPP4 regulates mechanical allodynia at the periphery
3. 学会等名 11th World Congress on Itch (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古宮栄利子, 小島豪, 富永光俊, 森本幾夫, 高森建二
2. 発表標題 加齢皮膚におけるアロネーシスの発症機構の解明
3. 学会等名 第17回加齢皮膚医学研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古宮栄利子, 富永光俊, 波多野良, 外山扇雅, 伊藤匠, 鎌田弥生, 本田耕太郎, 大沼圭, 森本幾夫, 高森建二
2. 発表標題 CD26/ dipeptidyl-peptidase IVは機械的かゆみの調節因子である
3. 学会等名 第26回日本病態プロテアーゼ学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古宮栄利子, 本田耕太郎, 富永光俊, 高森建二
2. 発表標題 イロトロピンはドライスキンにおけるアロネーシスを抑制する
3. 学会等名 第85回日本皮膚科学科東京支部
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Komiya E, Tominaga M, Hatano R, Itoh T, Honda K, Toyama S, Kamata Y, Otsuka H, Ohnuma K, Morimoto C, Takamori K
2. 発表標題 Mu-opioid ligand endomorphin induces alloknosis at the periphery
3. 学会等名 日本研究皮膚科学会 第46回年次学術大会・総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古宮栄利子
2. 発表標題 加齢に伴う皮膚と感覚の変化
3. 学会等名 第172回浦安皮膚臨床懇話会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Eriko Komiya, Ryo Hatano, Takumi Itoh, Kotaro Honda, Yayoi Kamata, Sumika Toyama, Catharina Sagita Moniaga, Haruna Otsuka, Nobuaki Takahashi, Kei Ohnuma, Mitsutoshi Tominaga, Chikao Morimoto, Kenji Takamori
2. 発表標題 Endomorphin preferentially induces mechanical allodynia under the control of DPP-IV enzyme
3. 学会等名 第45回日本研究皮膚科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古宮栄利子, 富永光俊, 大沼圭, 森本幾夫, 高森建二
2. 発表標題 末梢mu-オピオイドによるアロネーシス制御機構の解明
3. 学会等名 第29回国際かゆみシンポジウム
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 富永光俊, 古宮栄利子, 高森建二	4. 発行年 2021年
2. 出版社 美研プリンティング株式会社	5. 総ページ数 360
3. 書名 進化する皮膚科学 機能研究・臨床・評価・製品開発の最前線（第4章第3節）	

〔産業財産権〕

〔その他〕

順天堂大学 環境医学研究所 かゆみの研究 研究テーマ
https://research-center.juntendo.ac.jp/kankyo_igaku/research/g1/
 触刺激による皮膚でのかゆみの発生と調節メカニズムを解明
<https://www.juntendo.ac.jp/news/20210927-01.html>
 順天堂大学 環境医学研究所 かゆみの研究 研究テーマ
https://research-center.juntendo.ac.jp/kankyo_igaku/research/g1/

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	高森 建二 (Takamori Kenji) (40053144)	順天堂大学・医学部・特任教授 (32620)	
研究分担者	富永 光俊 (Tominaga Mitsutoshi) (50468592)	順天堂大学・大学院医学研究科・先任准教授 (32620)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関