2版

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科研費 KAKENHI

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　元年　９月　６日現在

機関番号：８２４０６

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2018

課題番号：１６Ｋ１０１８１

研究課題名（和文）慢性痒疹の多様性に基づいた病態の解明と痒みに関する研究

研究課題名（英文）Analysis of heterogeneity for the pathomechamisms of chronic prurigo and itch

研究代表者

佐藤　貴浩（SATOH, TAKAHIRO）

防衛医科大学校（医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・皮膚科学・教授

研究者番号：３０２３５３６１

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,500,000円

研究成果の概要（和文）：慢性的な痒みは就学、就労、日常生活などに影響し、ＱＯＬを大きくさげる。その精神的な苦痛も無視できない。痒疹は強い痒みを伴う代表的な疾患であり、種々の治療に抵抗する。しかしその病態は明らかにされていない。代表的な病型として結節性痒疹、多形慢性痒疹、そして亜急性痒疹などがある。これらの患者血中ではβエンドルフィンやオートタキシンといった痒みに関連しうる物質が高いことが判明した。またこれらは局所皮膚でも発現されており、とくにβエンドルフィンは多形慢性痒疹で高い傾向があった。さらにマウスの実験から中枢神経におけるＥＲＫ２という情報伝達にかかわる物質が慢性炎症の痒み過敏に関与しうることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義
痒みは極めて一般的な症状でありながら、その病態はいまだ謎が多い。通常痒み止めとして用いられる抗ヒスタミン薬は蕁麻疹を除くと、必ずしも十分な効果がえられない。とくに痒疹は治療抵抗性でありその頑固な痒みから患者の苦痛は大きい。本研究で、βエンドルフィン、オートタキシン、神経ERKといったあらたな痒み治療の標的を見出すことができ、今後治療への応用が期待できる。

研究成果の概要（英文）：Chronic prurigo is a common but treatment-resistant skin disease of unknown etiology. Patients with prurigo nodularis, prugio chronica multiformis, and prurig subacuta showed high blood levels of prurigogens, such as β-endorphin and autotaxin. These mediators were also highly expressed in epidermal keratinocytes from prurigo patients, in particular, prurigo chronica multiformis. In addition, experiments with mice deficient in ERK2 of central nervous systems indicated that ERK2 contributes to acute and chronic pruritus in chronic skin inflammation.

研究分野：皮膚科学

キーワード：痒疹　痒み　アロネーシス　ERK2

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９、ＣＫ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

痒疹は難治な皮膚疾患の一つであり、痒みを伴う代表的なアレルギー性皮膚疾患でもある。しかしながらその免疫学的病態、痒みのメカニズム、さらに病態に基づいた治療についてはほとんど検討がなされていない。また歴史的にみてもその病型分類すら統一されていない。また明確な臨床的な統計も存在しない。
慢性的かつ持続性の痒みは患者にとって大きな負担になるが、その対応には抗ヒスタミン薬しかないのが実情であり、また外用治療の主体はステロイド外用薬となっている。しかしこれらだけでは必ずしも治療効果を望めないことは周知の事実となっており、病態の解明と新たな治療法の開発が望まれている。

２．研究の目的

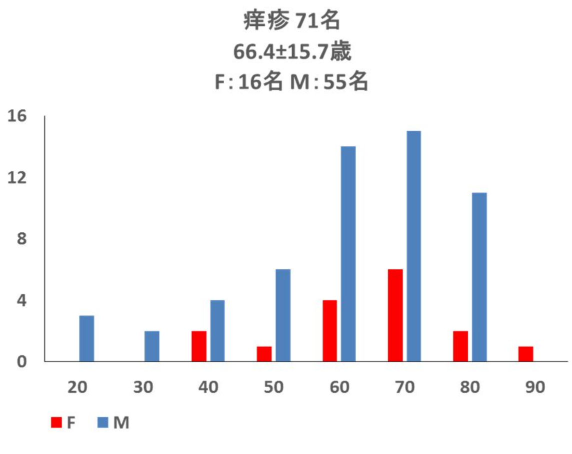
痒疹にはいくつかの病型があり、その病態はそれぞれに異なっている可能性がある。各病型の臨床的特徴を明らかにすることは治療や予後を考える上で必要なことである。そこで本研究ではまず痒疹を病型ごとにわけその臨床的背景を詳しく検討することとした。
近年は透析患者や肝障害患者の慢性的痒みにおいてオピオイドや lysophosphatidic acid (LPA) が取り上げられてきている。本研究では慢性に経過する痒疹の痒みにおいてこれらの物質が関与する可能性を検討することとした。
一方、シグナル伝達物質の一つである ERK2 が神経における痛みの伝達にかかわっていることがわかりつつある。本研究は神経における ERK2 と痒みとのかかわりについても検討を加えることとした。

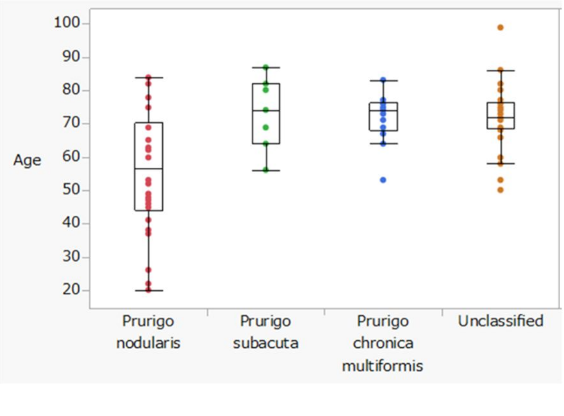
３．研究の方法

Ａ：慢性に経過する痒疹の病型における臨床的検討：
防衛医科大学校を受診した 71 名の痒疹患者について年齢や性差分布、末梢血液データ、背景、治療歴などを解析した。
Ｂ：　痒疹患者の痒みにおけるオピオイド及び LPA の検討
６週間以上症状が続く痒疹患者１８名において末梢血のβ-endorphin, dynorphin-A, autotaxin を測定。腎透析患者、肝障害患者、妊婦は対象から除外した。
Ｃ：　マウス掻破行動における ERK2 の関与の検討
神経 ERK2 の痒みへの関与を検討するにあたり、まずＥＲＫ２が末梢神経、中枢神経においてそれぞれ欠損した conditional knockout mouse を作成した。ついで起痒物質やハプテン繰り返し塗布による慢性接触皮膚炎での掻破行動を解析した。

４．研究成果

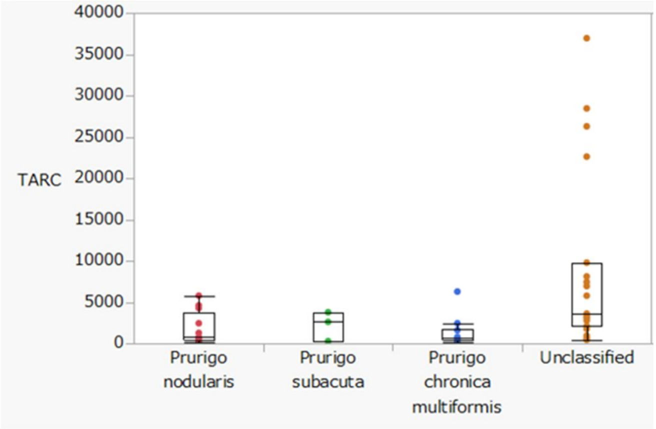
Ａ：慢性に経過する痒疹の病型における臨床的検討：
治療対象とした痒疹患者は６０歳台から８０歳台の患者が多く男５５名に対して女性は１６名であった。





患者を結節性痒疹、亜急性痒疹、多形慢性痒疹、分類不能型の四群に分類した。結節性痒疹では他の３群と異なって、２０歳台から高齢者まで幅広く分布していた。

血清 IgE 値を検討したところ、結節性痒疹に限らず IgE 値高値の患者は少なからず存在し、いわゆるアトピー素因は結節性痒疹に限らないことが判明した。また末梢血好酸球数や血清 TARC 値は分類不能群が他の３群と比較して有意に高かった。



	PN	PS	PCM	UC
腎機能障害	2	0	0	2
肝機能障害	2	0	1	3
高血圧	5	1	2	6
糖尿病	7	1	3	7
脂質異常症	2	1	0	5
高尿酸血症	3	0	0	1
悪性腫瘍	3	1	1	6
ピロリ菌陽性	2	1	2	5
金属PT陽性	2	1	1	4
歯性感染	4	2	2	7
その他	8	1	4	7

治療経過においては４６名が完治､略治ないし改善傾向にあった｡有効であった主な治療はステロイド外用薬と抗ヒスタミン薬の内服であったものの､その数は１２例にすぎなかった。その他には紫外線療法（３例)、ピロリ菌除去（２例)、歯性感染症治療（２例)、歯科金属除去（１例）などであった｡悪性腫瘍の既往のあるものは１１例あった。しかし悪性腫瘍の治療後に改善した例は１例（肺癌）しかなかった｡多形慢性痒疹では悪性腫瘍が要因となるとこれまでいわれてきていたが､必ずしも原因とはいえないことがわかった｡

基礎疾患ないし既往症
(PN:結節性痒疹　PS:亜急性痒疹　　PCM:　多形慢性痒疹　UC:分類不能型)

Ｂ：　痒疹患者の痒みにおけるオピオイド及び LPA の検討
対象とした痒疹患者は 18 名であり、内訳は結節性痒疹３例、多形慢性痒疹６例、その他の痒疹（亜急性痒疹を含む）９例である｡対照として皮膚良性･悪性腫瘍患者で痒みを訴えていない者、および健常人２０例とした｡血中のβ-endorphin は痒疹患者群で対照に比して有意に高かった｡一方 dynorphin　A 値に有意差はなかった。病型ごとでみると多形慢性痒疹群が他の群に比して有意にβ-endorphinが高い傾向にあった｡さらに血中autotaxin値も痒疹群で有意に高かった｡病変部皮膚で観察したところ、β-endorphin が多形慢性痒疹の表皮に高く発現されていた。また autotaxin は結節性痒疹、多形慢性痒疹いずれの病変部表皮でも発現が増強していた。痒疹全体と痒み VAS スコアの有意な相関はえられなかったが、多形慢性痒疹患者では VAS スコアとの相関がみられた。

Ｃ：　マウス掻破行動における ERK2 の関与の検討
末梢神経、中枢神経においてそれぞれ欠損した ERK2 conditional knockout mouse を作成した。マウス表現型に主だった変化や差はみられなかった。ついでヒスタミンに対する掻破行動を観察したところ意外なことに中枢神経 ERK2 欠損マウスで軽度の減弱がみられ、末梢神経 ERK2 の欠損は影響をうけなかった。次に塩化ピクリルを繰り返し皮膚に塗布してその耳介腫脹と自発的掻破行動を観察した。耳介腫脹からみた炎症の程度は ERK2 欠損による影響をうけなかった。しかしながら中枢神経 ERK2 欠損マウスの掻破行動は有意に減弱していた。

５．主な発表論文等
〔雑誌論文〕（計　24 件）

1. Yoshii Y, Kato T, Ono K, Takahashi E, Fujimoto N, Kobayashi S, Kimura F, Nonoyama S, Satoh T. Primary follicule center lymphoma in a patient with WHIM syndrome. J Eur Acad Dermatol Venereol 30 (3): 529-530, 2016
2. Kobayashi Y, Huge J, Kubota H, Akiyama H, Chikazawa S, Satoh T, Miyake T, Uhara H, Okuyama R, Nakagawara R, Aihara M, Hamada-Sato N. Fish collagen is an important panallergen in the Japanese population. Allergy 71 (5): 720-723, 2016.

3. Sakiyama M, Matsuo H, Shimizu S, Nakashima H, nakamura T, Nakayama A, HIgashino T, Naito M, Suma S, Hishida A, Satoh T, Sakurai Y, Takeda T, Ichida K, Ooyama H, Shimizu T, Shinomiya N. The effects of URA1/SLC22A12 nonfunctional variants, R90H and W258X, on serum uric acid levels and gout/hyperuricemia progression. Sci Rep 6: 20148, 2016
4. Hashimoto T, Watanabe R, Satoh T. Persistent supraveneous erythematous eruption-like changes from antibiotics. J Dermatol43 (9): 1093-1094, 2016.
5. Ono K, Fujimoto N, Akiyama M, Satoh T, Tajima S. Accumulation of C-eractive protein in basal keratinocytes of normal skin. J Dermatol Sci 83 (1): 26-33, 2016.
6. Hashimoto T, Satoh T. Papulonodular mucinosis with interstitial granulomatous-like histological changes in a male patient with systemic lupus erythematosus. J Dermatol 44 (3): 349-350, 2017.
7. Oshio-Yoshii A, Fujimoto N, Shiba Y, Satoh T. Cutaneuos macroblobulinosis: successful treatment with rituximab. J Eur Acad Vermatol Venereol 31(1): e30-31, 2017.
8. Matsuo S, Nishizawa A, Oshio-Yoshii A, Satoh T. Influenza vaccine-induced acute generalized exanthematous pustulosis during pregnancy. J Dermatol 44(5): 598-599, 2017
9. Chikazawa S, Takai S, Furuya A, Kato T, Ohara O, Hashimoto T, Nonoyama S, Satoh T. Long-term, widespread infection of molluscum contagiosum with atopic dermatitis-like skin manifestations. Acta Derm Venereol 97(2): 291-292, 2017.
10. Munetsugu T, Fujimoto T, Ohshima Y, Sano K, Satoh T, Iwase S, Asahina M, Nakazato Y, Yokozeki H. Revised guideline for the diagnosis and treatment of acquired generalized anhidrosis in Japan. J Dermatol 44(4): 394-400, 2017
11. Munetsugu T, Fujimoto T, Satoh T, Nakazato Y, Ohshima Y, Asahina M, Yokozeki H. Evaluation of the Correlation between Severity of Acquired Idiopathic Generalized Anhidrosis and Quality of Life Scores. J Dermatol 44 (7): 747-752, 2017
12. Ishikawa T, Nishizawa A, Satoh T. Fingernail involvement in adult Langerhans cell histiocytosis. Eur J Dermatol 27 (3): 310-311, 2017
13. Yu R, Igawa K, Handa Y, Munetsugu T, Satoh T, Yokozeki H. Basophils and mast cells aer crucial for reactions due to epicutameous sensitization to ovalbumin. Exp Dermatol 26 (9): 778-784, 2017
14. Nishizawa A, Hirose M, Nagata Y, Takeuchi M, Satoh T. Disseminated cutaneous Nocardiosis with ocular involvement. J Eur Acad Derm Venereol 31 (11): e488-e489, 2017. doi: 10.1111/jdv.14328.
15. Nishizawa A, Ishikawa T, Hirose M, Satoh H, Nishii S, Tomita K, Hokari R, Satoh T. Mogamulizumab-induced toxicoderma-like eruptions and autoimmune hepatitis successfully treated with azathioprine in adukt-T cell leukaemia. Eur J Dermatol 27(6): 651-652, 2017 doi: 10.1684/ejd.2017.3103.
16. Hashizume H, Fujiyama T, Umayahara T, Kageyama R, Walls AF, Satoh T. Repeated Amblyomma testudinarium tock bites are associated with elevated anti-galactose-α-a,3-galactose carbohydrate IgE antibody levels: A retrospective cohort study in a single institute. J Am Acad Dermatol 78 (6): 1135-1141, 2018
17. Ishikawa T, Nishizawa A, Satoh T. Acroangiodermatitis with pincer nail of the finger due to venous hypertension from hemodialysis arteriovenous shunt. Eur J Dermatol 128 (2): 247-248, 2018.
18. Hashimoto T, Satoh T, Yokozeki H. Toe gangrene associated with macroangiopathy in systemic sclerosis: a case series on the unreliability of the ankle-brachial pressure index. Acta Derm Venereol 98 (5): 532-533, 2018.
19. Yamazaki Y, Watanabe R, Ishikawa R, Munetsugu T, Nishizawa A, Satoh T. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with Helicobacter pylori eradication therapy with elevated serum procalcitonin. Eur J Deramtol 28 (2): 259-260, 2018
20. Fujimoto N, Matsuo S, Satoh T. Psoriasis vulgaris in a patient with pemphigus vulgaris under glucocorticoid therapy. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 16 (5): 606-608, 2018.
21. Ishikawa T, Nishizawa A, Fujimoto N, Satoh T. Kawasaki disease-like symptoms occurring concomitantly with Hodgkin's lymphoma. Eur J Dermatol 28(5): 694-696, 2018.
22. Yoshii Y, Ishikawa T, Munetsugu T, Nishizawa A, Fujimoto N, Satoh T. Wells' syndrome associated with Coxackievirus A6 infection. Acta Derm Venereol 98(8): 791-792, 2018.
23. Yamazaki Y, Matsuo S, MUnetsugu T, NIshizawa A, Satoh T. Acute infectious urticarial

associated with human parvovirus B19 infection. J Cutan Immunol Allergy 1(3): 119-120, 2018.

24. Yoshii Y, Matsuo S, Nishizawa A, Satoh T. Multiple eccrine poroma in a patient with systemic lupus erythematosus. Eur J Dermatol 28(6): 837, 2018.

〔学会発表〕（計 11 件）

1. Hashimoto T, Satoh T, Yokozeki H. Generalized pruritus in primary sclerosing cholangitis: implications of histamine release by lysophosphatidic acid. The 12th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology. Karuizawa 13/ October/2016.
2. Munetsugu T, Fujimoto T, Satoh T, Nakazato Y, Oshima Y, Asahina M, Yokozeki H. Impact of acquired idiopathic generalized anhidrosis on daily life. The 12th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology. Karuizawa 13, October 2016.
3. Nishizawa A, Nagata Y, Ogura T, Nonoyama S, Satoh T. SLE-like symptoms with cryoglobulinemia and hemophagocytic syndrome in a male patient with common variable immunodeficiency. The 12th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology. Karuizawa 13, October 2016.
4. Hashimoto T, Satoh T, Yokozeki H. Pruritus in scabies infestation: implications of Th2 immunity and IL-31. The 12th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology, Post Congress in Tokyo, Tokyo 15, October 2016.
5. Hashimoto T, Satoh T, Yokozeki H. Implication of amphiregulin in basophil-dependent prurigo-like skin reactions. The 46th Annual Meeting for the European Society for Dermatological Research. Munich, Germany 8, September 2016.
6. Ishikawa T, Satoh T, Saeki K, Yokozeki H: Basophils require interaction with CD49b (+)/c-kit (+) cells through L-selectin for the induction of IgE-mediated chronic allergic inflammation. The 41st Annual Meeting of The Japanese Society for Investigative Dermatology, Sendai 9, December, 2016
7. Hashimoto T, Satoh T, Yokozeki H. Basophils release amphiregulin and may contribute to murine models of prurigo reaction and MC903-induced atopic dermatitis-like skin inflammation. 76th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatoogy, Prtland, Oregon, 27/April/2017
8. Matsuo S, Hashimoto T, Furuya A, Itakura S, Endo S, Satoh Y, Satoh T. Reciprocal functions of ERK2 in peripheral and central nervous systems for itch responses. The 42nd Annual Meeting of The Japanese Society for Investigative Dermatology, Kochi16, December, 2017 (Plenary)
9. Sakiyama M, Matsuo H, Yonekura Y, Ishikawa T, Nakayama A, Higashino T, Fujimoto N, Satoh T, Shinomiya N. Common dysfunctional variants of ABCG2 may contribute to acquired photosensitivity by porphyrin accumulation. The 42nd Annual Meeting of The Japanese Society for Investigative Dermatology, Kochi16, December, 2017
10. Hashimoto T, Satoh T, Yokozeki H. Pruritus in ordinary scabies: Its immunological responses and IL-31 from macrophages under overexpression of TSLP and periostin. International Investigative Dermatology, May 16-19, 2018, Orland, Florida, USA
11. Kageyama R, kaneko Y, Fujiyama T, Satoh T, Hashizume H. Repeated tick bites impact basophil kinetics and production of specific IgE antibody to galactose-α-1,3-galactose carbohydrate. 27th European Academy of Dermatology and Venereology Congrress 12-16, September, 2018, Paris, France

〔図書〕（計 20 件）

1. Satoh T: Chapter 21 Management: Drug Therapy- Ointment. Evolution of Atopic Dermatitis in the 21st Centry. Edited by Ichiro Katayama, Hiroyuki Murota, Takahiro Satoh, Springer Nature, Singapore, pp283-287, 2018（著書）
2. Hashimoto T, Satoh T. Chapter 7 Immunological Perspetives: Th2 Cells/Mast Cells/Basophils/Eosinophils. Evolution of Atopic Dermatitis in the 21st Centry. Edited by Ichiro Katayama, Hiroyuki Murota, Takahiro Satoh, Springer Nature, Singapore, pp283-287, 2018（著書）
3. 佐藤貴浩:59　皮膚科用剤　今日の治療薬　2016 編集　浦部晶夫　島田和幸　河合愼一　南江堂　東京 pp1023-1040, 2016
4. 佐藤貴浩：酒さ様皮膚炎、口囲皮膚炎　今日の治療指針―私はこうしているー2016 監修　山口徹　北原光夫　総編集　　福井次矢　高木誠　小室一成　　医学書院　東京　pp1278 , 2016
5. 佐藤貴浩：好酸球増多症候群　膠原病・リウマチ・アレルギー　研修ノート　総監修　永井良三　責任編集　上坂等　診断と治療社　東京　pp513-515, 2016
6. 佐藤貴浩：3　痒疹　皮膚科　研修医ノート　シリーズ総編集　永井良三　編集　佐藤伸一　藤本学　診断と治療社　東京　pp278-279, 2016

7. <u>佐藤貴浩</u>：かゆみ　透析患者診療に役立つ診断と重症度判定　編集　加藤明彦　小林康宏　中山昌明　　日本メディカルセンター　東京　pp19-20，2016
8. <u>佐藤貴浩</u>:皮膚瘙痒症　今日の治療指針―私はこうしているー2017 総編集　　福井次矢　高木誠　小室一成　　医学書院　東京　pp1187，2017
9. <u>佐藤貴浩</u>:60　皮膚科用剤　今日の治療薬　2017 編集　浦部晶夫　島田和幸　川合愼一　南江堂　東京 pp1024-1042，2017
10. <u>佐藤貴浩</u>：異汗性湿疹・汗疱　皮膚疾患最新の治療 2017-2018　編集　 渡辺晋一 古川福実　南江堂　東京 pp44，2017
11. <u>佐藤貴浩</u>：接触皮膚炎　私の治療 2016-2017 版　監修　猿田享夫　北村惣一郎　日本医事新報社　東京　pp 952，2017
12. <u>佐藤貴浩</u>：透析患者の痒みの現状と薬の使い方について教えてください。透析患者の薬剤の考え方、使い方　Ver. 2　加藤明彦　編　中外医学社　東京　pp340-343，2017
13. <u>佐藤貴浩</u>：虫刺され・痒疹　今日の治療指針―私はこうしているー2017 総編集　　福井次矢　高木誠　小室一成　　医学書院　東京　pp1227，2018
14. <u>佐藤貴浩</u>:60　皮膚科用剤　今日の治療薬　2018 編集　浦部晶夫　島田和幸　川合愼一　南江堂　東京 pp1080-1099，2018
15. <u>佐藤貴浩</u>：８帯状疱疹を発症。抗ウイルス薬の選択、投与法およびその後の神経痛に対する対応は？　ＣＫＤ患者の薬物治療　加藤明彦編　文光堂　東京　pp44-46，2018
16. <u>佐藤貴浩</u>：１１全身が痒い。薬物療法の適応と薬剤選択、治療法は？　ＣＫＤ患者の薬物治療　加藤明彦編　文光堂　東京　pp180-183，2018
17. <u>佐藤貴浩</u>：７痒疹　皮膚科グリーンノート　宮地良樹　編　中外医学社　東京　pp98-99，2018
18. <u>佐藤貴浩</u>：痒疹　エキスパートから学ぶ皮膚病診療パワーアップ　秀道広　青山裕美　加藤則人　編集　中山書店　東京 pp97-100，2018
19. 石川貴裕,<u>佐藤貴浩</u>：妊娠性痒疹　皮膚症 110 症例でみる内科疾患　出光俊郎　編日本医事新報社　東京　pp214-215，2018
20. <u>佐藤貴浩</u>：アミロイドーシス　皮膚疾患最新の治療 2019-2020 古川福実、佐伯秀久　編　南江堂　東京　pp. 155，2018

〔産業財産権〕
○出願状況（計　　0 件）

○取得状況（計　　0 件）

〔その他〕なし
６．研究組織

(1) 研究分担者 なし

(2)研究協力者

端本　宇志
HASHIMOTO Takashi
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・皮膚科学分野・助教

佐藤泰司
YASUSHI Satoh
防衛医科大学校・医学教育部医学科専門課程・薬理学講座・准教授

西澤綾
AYA Nishizawa
防衛医科大学校病院・皮膚科・講師

宗次太吉
TAKICHI Munetsugu
防衛医科大学校・医学教育部医学科専門課程・助教

石川貴裕
TAKAHIRO Ishikawa
防衛医科大学校・医学教育部医学科専門課程・助教