

平成 22 年 5 月 10 日現在

研究種目：若手研究 (B)  
 研究期間：2007～2009  
 課題番号：19790051  
 研究課題名 (和文) アトピー性皮膚炎の痒み誘発関連皮膚内セリンプロテアーゼの同定と痒みの発生機構  
 研究課題名 (英文) Identification of cutaneous serine proteinases related the induction of itch in atopic dermatitis and the mechanisms of itch  
 研究代表者  
 安東 嗣修 (ANDOH TSUGUNOBU)  
 富山大学・大学院医学薬学研究部 (薬学)・准教授  
 研究者番号：50333498

研究成果の概要 (和文)：アトピー性皮膚炎の痒み発生へのプロテアーゼの関与とその発生機序の解明を行なった。本研究では、アトピー性皮膚炎の痒みの発生に tryptase などのセリンプロテアーゼとプロテアーゼの作用によって活性化される受容体 (PAR) の中でも PAR<sub>2</sub> が重要な役割を担っていることを明らかにした。PAR<sub>2</sub> は、ケラチノサイトや一次感覚神経に発現しており、特にアトピー性皮膚炎の痒みの伝達には、PAR<sub>2</sub> 発現一次感覚神経が重要である。

研究成果の概要 (英文)：In addition to the involvement of proteinases on the induction of itch in atopic dermatitis, the mechanisms were also investigated. This study demonstrated that serine proteinases, such as tryptase, and proteinase-activated receptor-2 (PAR<sub>2</sub>) played an important role on the induction of itch in atopic dermatitis. In addition to keratinocytes, PAR<sub>2</sub> is expressed on primary afferents. Thus, PAR<sub>2</sub>-expressed primary afferent is important on the transmission of itch in atopic dermatitis.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,000,000	0	1,000,000
2008 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	630,000	3,730,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・生物系薬学

キーワード：かゆみ、プロテアーゼ、アトピー性皮膚炎、皮膚、マスト細胞、PAR-2、一次感覚神経

## 1. 研究開始当初の背景

皮膚科領域において、臨床上最も治療に長期間を有する疾患に慢性掻痒性皮膚疾患が挙げられる。この様な疾患の中でも、特にアトピー性皮膚炎は、現代病の一つとして位置づ

けられ年々その罹患率は増加傾向にある。疫学的調査によると日本人の実に 10%以上が程度に差はあるがアトピー性皮膚炎に悩まされている。アトピー性皮膚炎で最も重要なのは、皮膚の痒みである。この様な痒みは、非

常に耐えがたく大部分の患者がかなりのストレスを抱え社会生活に支障をきたしていることが報告されている。この様なアトピー性皮膚炎の痒みによる皮膚及び眼への搔破は、皮膚症状の更なる悪化及び白内障へと導く。これまで、アトピー性皮膚炎に関する研究では、皮膚炎そのものに関する研究が主に行なわれており、本来最優先に行なわれるべき痒みに関する研究は行なわれていなかった。この様に痒みの発生機序が解明されていないため、痒みの抑制に第一選択薬として従来痒みのメディエーターとして知られているヒスタミンの受容体拮抗薬を用いるが、この様な慢性的な痒みは本薬物ではコントロールすることは非常に困難な場合が多い。従って、痒みの発生機序の解明並びに新規鎮痒薬のターゲット分子を同定することは急務であり、また非常に重要である。

ところで、1970年代に健常人へのプロテアーゼ（トリプシン、パパイン等）の皮内注射が痒みを誘発することが報告されている。しかしながら、プロテアーゼと「痒み」に関する研究は、その後ほとんど行なわれていない。近年 proteinase-activated receptor (PAR) の発見により、プロテアーゼの研究が再燃してきている。その中で、ドイツの Schmelz らのグループ[J. Neurosci., 2003]は、ヒトでの実験で PAR<sub>2</sub> の合成ペプチドアゴニストの投与により痒みを誘発し、健常人よりアトピー性皮膚炎患者の方がその作用が強いことを報告した。我々は、これまでに世界に先駆け動物を用いた痒みの評価法を確立し、また、様々な痒み研究に有用な動物モデルを作出してきた。その中で、マスト細胞脱顆粒促進薬 compound 48/80 誘発の痒みに tryptase 及び PAR<sub>2</sub> 受容体が関与していることを報告した[Ui, Andoh et al., Eur. J. Pharmacol., 2005]。また、アトピー性皮膚炎・搔痒マウスモデル (NC マウス) を用いたジーンチップ解析から皮膚において、多くのプロテアーゼの mRNA の増加が認められた[Andoh et al., 2006., 未発表]。しかしながら、これまで動物を用いた痒みの病態モデル及び痒みの評価法がこれまで無かったことと、痒みの研究がヒトで行われていた背景から、プロテアーゼと痒みの誘発に関する詳細な検討がなされていない。

## 2. 研究の目的

本研究課題では、自然発症アトピー性皮膚炎マウスモデルを用いて、アトピー性皮膚炎の痒みへのプロテアーゼの関与を明らかにし、その関連プロテアーゼの同定とプロテアーゼを介した痒みの発生機構を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 実験動物

実験には、主に雄性 NC 系マウスを用いた。NC マウスは、微生物等制御された SPF 環境下での飼育ではアトピー様皮膚炎及び痒みは発症しないが、微生物等制御されていないコンベンショナル環境下での飼育により皮膚炎及び痒みが発症する特徴的な自然発症型のアトピー性皮膚炎・搔痒モデルマウスである。(以後、未発症コントロールマウスとしての SPF 環境下飼育 NC マウスを SPF-NC マウス、コンベンショナル環境下飼育アトピー性皮膚炎発症 NC マウスを CV-NC マウスを表記する。) また、一部の実験では、ICR 系マウスを用いた。

### (2) 行動実験

マウス吻側背部に薬物を皮内注射する場合は、実験前日に除毛した。実験当日、行動観察 1 時間前にマウスを行動観察用ケージ (13×9×40 cm) に 1 時間入れ、撮影環境に馴れさせた。その後、皮内注射する場合は皮内注射後直ちに観察用ケージにマウスを入れ、また、そのまま撮影する場合は、そのまま観察用ケージに入れた。マウスの行動は、無人環境下にビデオ撮影した。痒みの行動評価は、ビデオの再生により行い、後肢による注射部位あるいは全身の掻き動作 (痒み関連動作) の回数をカウントした。掻き動作回数は、マウスが後肢を挙げて、降ろすまでの一連の動作を掻き動作の 1 回としてカウントした。

### (3) 組織化学的染色

#### ① Toluidine blue 染色

マウスをペントバルビタール麻酔下、磷酸緩衝液 (PBS) で脱血後、ホルマリンで灌流固定し、株式会社 BML に依頼しパラフィン切片を作製した。切片は定法に従い、脱パラフィンを行い、0.1% toluidine blue で染色した。観察は、光学顕微鏡 (AX80、オリンパス) で行った。

#### ② 免疫組織化学染色

マウスを麻酔下、PBS で脱血後、ホルマリンで灌流固定した。摘出した組織をスクロス置換後、0.1% T.C. コンパウンドで包埋し、-80℃で凍結した。その後、切片をクリオスタットを用いて作製した。免疫染色は、定法に従い、0.1% Tween 20 を含む PBS (PBS-T) で洗浄後、1.5% fetal bovine serum (FBS) 含有 PBS-T でブロッキング後、標的とするタンパク質の 1 次抗体を 4℃で 1 晩反応させた。その後、PBS-T で洗浄し、蛍光標識された 2 次抗体を作用させた。一部の実験では 1 次抗体とともにビオチン化 IB<sub>4</sub> と反応させ、標的 1 次抗体に対する蛍光標識した 2 次抗体とともに fluorescein avidin D を同時に作用させた。切片の観察は、共焦点レーザー顕微鏡

(Radiance 2100、Bio-Rad) で行なった。

#### (4) 逆転写反応および real-time PCR (polymerase chain reaction) 法

##### ①RNA の抽出

麻酔下マウスを生理食塩水で脱血し、組織を摘出した。実験に用いるまで $-80^{\circ}\text{C}$ で保存した。RNA は、TRIzol Reagent (Invitrogen) 及び GenElute™ Mammalian Total RNA miniprep Kit (Sigma) を用いて行なった。その後、NanoDrop (LMS) を用いて RNA を定量した。

##### ②逆転写 (RT) 反応

RNA (1  $\mu\text{g}$ ) を oligo dT<sub>16</sub> primer および Reverscript III 等々を用い、全 20  $\mu\text{l}$  で逆転写反応させた。

##### ③Real-time PCR

RT 産物 (1  $\mu\text{l}$ ) と SYBR Pre mix Ex Taq およびそれぞれ標的の primer pair を混合し、Mx3000P Real-time PCR system (Stratagene) を用いて反応させた。データは、MxPro™ Software version 3.00 で解析した。使用した primer は、以下の通りである: PAR<sub>2</sub> (sense), 5' -tttccctcatcctcgatca-3'; PAR<sub>2</sub> (antisense), 5' -aagccacaatacaggcagt-3'; mMCP-6 (sense), 5' -ccactggtctgcaagtga-3'; mMCP-6 (antisense), 5' -ggagccacacaatgcaacta-3'; mMCP-7 (sense), 5' -gagaccttcccctcaggaac-3'; mMCP-7 (antisense), 5' -agtgggtgatccagccaag-3'; GAPDH (sense), 5' -tcagaaggactcctatgtgg-3'; GAPDH (antisense), 5' -tctctttgatgtcacgcacg-3'

#### (5) Western blotting

##### ①タンパク調製

麻酔下マウスを生理食塩水で脱血し、組織を摘出した。実験に用いるまで $-80^{\circ}\text{C}$ で保存した。摘出した組織に Lysis buffer [20 mM Tris-HCl (pH 7.5), 137 mM NaCl, 1% NP-40, 10% glycerol, 1 mM phenylmethylsulfonyl fluoride, 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  aprotinin, 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  leupeptin] を加えてホモジナイズした。ホモジナイズしたサンプルを遠心分離後、上清を採取した。上清中のタンパク量を protein assay buffer (Bio-Rad) を用いて定量した。その後、sample buffer [0.312 M Tris-HCl (pH 6.8), 8.3% SDS, 25% glycerol, 25%  $\beta$ -mercaptoethanol, 0.01% bromophenol blue] を 1/5 量加えた。このサンプルを  $95^{\circ}\text{C}$  で 5 分間処理した。

##### ②Western blotting

調製したサンプルを 10%SDS-PAGE ゲルにて電気泳動を行って分離した。分離したタンパクは、Immuno Blot™ PVDF membrane (Bio-Rad)

に転写した。転写後、3% skim milk で 1 時間ブロッキングを行い、一次抗体を  $4^{\circ}\text{C}$  で 1 晩反応させた。Tween 20 含有 Tris-buffered saline [TBS-T; 10 mM Tris-HCl (pH 7.5), 100 mM NaCl, 0.1% Tween 20] で洗浄後、二次抗体として horseradish peroxidase が結合した抗体を用いて室温で 90 分間反応させた。TBS-T で洗浄後、PVDF 膜を ECL™ Detection Reagents (Amersham Bioscience) と反応させ、発生した化学発光は Fuji Medical X-ray Film (富士フィルム) を用いて検出した。定量には NIH Image を用いて検討した。データは  $\beta$ -actin の解析データで補正した。

#### (6) Enzyme histochemistry (酵素組織化学)

凍結切片を 0.1 M phosphate buffer (PB; pH 6.5) で洗浄後、0.25 mg/ml Z-Gly-Pro-Arg-4-methoxy-naphthylamide (Bachem) および 3 mM Fast Blue B 含有 PB 溶液を用いて、 $37^{\circ}\text{C}$  で 1 時間反応させた。Tryptase 活性陽性細胞観察後、0.1% toluidine blue 溶液で対比染色を行った。

#### (7) Tryptase 活性測定

マウス吻側背部の皮膚を摘出し細断した。10 mM Tris 溶液 (pH 6.1, 2 M NaCl 含有) を加えてホモジナイズした。ホモジナイズ後、細胞破壊のため超音波処理を 10 分間行い、遠心分離した。上清を採取し、10 mM Tris 溶液で希釈した。この溶液を enzyme solution とした。0.06 M Tris 溶液 (pH 7.8, 0.4% DMSO, 30  $\mu\text{g}/\text{ml}$  heparin 含有) を reaction buffer とし、N-p-Tosyl-Gly-Pro-Arg-p-nitroanilide acetate salt を DMSO に溶解し、reaction buffer を用いて希釈したものを substrate solution をした。Reaction buffer に enzyme solution を加え、さらに substrate solution と共に  $37^{\circ}\text{C}$  で 1 時間反応後、420 nm における吸光度を測定した。

#### (8) 二次元電気泳動と Zymography

##### ①タンパク調製

麻酔下マウスを生理食塩水で脱血し、皮膚を摘出した。実験に用いるまで $-80^{\circ}\text{C}$ で保存した。採取した皮膚組織は、 $60^{\circ}\text{C}$ に温めた PBS (0.13 g/L CaCl<sub>2</sub> 含有) で 30 秒反応後、表皮を剥離した。剥離した表皮は液体窒素で凍結させ、使用するまで $-80^{\circ}\text{C}$ で保存した。皮膚サンプルは 2D-zymography 用 sample buffer [40 mM Tris, 8 M urea, 4%

(3-[(3-Cholamidopropyl)-dimethylammonil]-1-propanesulfonate) を加えて、ホモジナイズした。ホモジナイズしたサンプルを遠心分離後、上清を採取した。上清中に、2D-zymography 用 sample buffer を加えて、一定量に調整した。

## ②等電点電気泳動

調製されたサンプルを IPG ready strip (pH 3-10) (Bio-Rad) に膨潤させ、Protean IEF Cell (Bio-Rad) で定法に従い等電点電気泳動を行なった。終了後、2D-zymography 用平衡化 buffer [50 mM Tris-HCl (pH 6.8), 6 M 尿素, 30% glycerol, 2% SDS] に strip を浸し、室温で 30 分間平衡化を行った。

## ③SDS-PAGE

平衡化を行った IPG ready strip を 15% SDS-PAGE ゲルの上部に置き、0.5% 低融点アガロース (Bio-Rad) を流し込むことで IPG ready strip と SDS-PAGE ゲル間の隙間を埋め、電気泳動を行って分離した。

## ④Zymography

平衡化を行った IPG ready strip を 15% SDS-PAGE (1 mg/ml gelatin 含有) ゲルの上部に置き、0.5% 低融点アガロース (Bio-Rad) を流し込むことで IPG ready strip と SDS-PAGE ゲル間の隙間を埋め、電気泳動を行って分離した。電気泳動後、SDS を取り除くために、再生 buffer [50 mM Tris-HCl (pH 7.5), 0.1 M NaCl, 2.5% Triton X-100] 中に polyacrylamide ゲルを入れ、室温で 90 分間反応させた。再生後、反応 buffer [50 mM Tris-HCl, 10 mM CaCl<sub>2</sub>] に交換し、37°C で 48 時間反応させた。

## ⑤タンパク染色

Coomassie brilliant blue R-250 (CBB) を 0.25% になるよう溶媒 (エタノール:酢酸:超純水 = 9:2:9) に溶解し、SDS-PAGE ゲル及び zymography ゲルを 30 分間室温で染色した。CBB の脱色には、脱色液 (エタノール:酢酸:超純水 = 3:1:6) を用いて、スポットが明瞭になるまで脱色した。

## ⑥タンパクの同定

ゲル状の発現変化タンパクを抽出し、定法に従い trypsin 処理し、脱塩・ゲルからの溶出後、Matrix-assisted laser desorption ionization/ Time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) を autoflex (Bruker Daltonics) を用いて行なった。なお、得られたピークは Mascot (Matrix Science) を用いて NCBI nr データベースから検索し、タンパクの同定を行った。

## 4. 研究成果

(1) アトピー性皮膚炎マウスモデルの自発的痒み反応へのセリンプロテアーゼの関与

ヒトにおけるアトピー性皮膚炎の痒みへのセリンプロテアーゼの直接的な関与に関する報告はこれまでになかった。我々は、アトピー性皮膚炎マウスモデル NC マウス (CV-NC マウス) が非発症コントロールマウス (SPF-NC マウス) より明らかに自発的痒み反応が増加すること、また、皮膚でのセリンプロテアーゼ活性が増加していることを見

出した。このような皮膚におけるセリンプロテアーゼ活性の増加に加え、自発的痒み反応が、セリンプロテアーゼ阻害薬 nafamostat mesilate (1-10 mg/kg) より用量依存的に抑制された。したがって、アトピー性皮膚炎の痒みへのセリンプロテアーゼの関与が明らかとなった。このことは、アトピー性皮膚炎の痒みにセリンプロテアーゼ阻害薬が新規鎮痒薬になる可能性がある。

## (2) マスト細胞と tryptase の関与

CV-NC マウス皮膚では、SPF-CV マウスに比べて明らかに toluidine blue によって染色される陽性細胞数 (恐らくマスト細胞) の増加が観察された。さらに酵素組織化学染色 (酵素活性組織染色) により、セリンプロテアーゼ活性陽性細胞の増加も観察され、その大部分が toluidine blue 染色陽性細胞であった。したがって、マスト細胞から遊離されるセリンプロテアーゼが痒みの発生に一部関与していることが考えられる。マスト細胞から遊離されるセリンプロテアーゼの中に mMCP-6 および mMCP-7 が知られている。mMCP-6 および mMCP-7 mRNA の発現が、SPF-NC マウス皮膚に比べ、CV-NC マウスで有意に増加していた。mMCP-6 および mMCP-7 は、ヒト tryptase に相当する。Tryptase の皮内注射が低用量でマウスに痒み反応を誘発することと本研究成果を勘案するとアトピー性皮膚炎の痒みには、マスト細胞から遊離される tryptase が関与すると示唆される。

## (3) Proteinase-activated receptor (PAR) の関与

プロテアーゼで活性化する受容体としてこれまでに PAR<sub>1-4</sub> の 4 つの受容体が報告されている。4 つの PAR の活性化ペプチド (PAR<sub>1</sub>, TFLLR-NH<sub>2</sub>; PAR<sub>2</sub>, SLIGRAL-NH<sub>2</sub>; PAR<sub>3</sub>, SFNGGP-NH<sub>2</sub>; PAR<sub>4</sub>, AYPGKF-NH<sub>2</sub>) の皮内注射は、ICR 系マウスでは PAR<sub>1</sub>, PAR<sub>2</sub>, および PAR<sub>4</sub> 活性化ペプチドで痒み反応が認められた。抗ヒスタミン薬を用いた検討から PAR<sub>1</sub> および PAR<sub>4</sub> 活性ペプチド誘発痒み反応はヒスタミン (恐らくマスト細胞を介して) を介して起っていると考えられ、PAR<sub>2</sub> 誘発の痒み反応は別の機序で起っていることが明らかとなった。SPF-NC マウスでは、PAR<sub>1-4</sub> のそれぞれの活性化ペプチドの皮内注射では PAR<sub>2</sub> 活性化ペプチドでのみ痒み反応が認められた。

そこで、CV-NC マウスに PAR<sub>2</sub> に対する中和抗体を作用させるとコントロール抗体投与群と比べると有意に自発的痒み反応が抑制された。したがって、CV-NC マウスの自発的痒み反応には、PAR<sub>2</sub> が関与していることが示唆される。

皮膚および後根神経節での PAR<sub>2</sub> mRNA の発現は、SPF-NC マウスに比べ CV-NC マウスでそ

れぞれ有意に増加、あるいは増加傾向を示した。PAR<sub>2</sub>抗体を用いた皮膚での免疫染色では、表皮ケラチノサイトでのみその免疫活性が認められた。後根神経節で PAR<sub>2</sub> mRNA の発現が認められたにも関わらず、免疫染色ではその発現が観察されなかった。現在、マウスの一次感覚神経での PAR<sub>2</sub> の染色に有用な抗体はないようである。しかし、ヒトでは、一次感覚神経で、PAR<sub>2</sub> の発現が認められており、マウス後根神経節初代培養への PAR<sub>2</sub> 活性化ペプチドの作用により細胞内 Ca<sup>2+</sup>イオンの増加が観察されていることから、ケラチノサイト以外にも一次感覚神経へのセリンプロテアーゼの直接作用が考えられる。

#### (4) PAR<sub>2</sub> および H<sub>1</sub> histamine 受容体

ヒトおよびマウスにおけるアトピー性皮膚炎の痒みへは、H<sub>1</sub> histamine 受容体拮抗薬が無効である。一方、PAR<sub>2</sub> は、ヒトおよびマウスの痒みへの関連が示唆されている。したがって、PAR<sub>2</sub> および H<sub>1</sub> histamine 受容体の発現している一次感覚神経の分布が異なる可能性が推測される。PAR<sub>2</sub> 活性化ペプチドおよび histamine の皮内注射後、マウス脊髄後角での Fos 発現 (活性化神経の指標) 分布を免疫染色で調べた。PAR<sub>2</sub> 活性化ペプチド皮内注射では、脊髄後角の IB<sub>4</sub> 陽性 lamina<sub>1</sub> の外側に Fos 発現が認められえたが、histamine 皮内注射では、IB<sub>4</sub> 陽性 lamina<sub>1</sub> にその発現が認められた。このことは、PAR<sub>2</sub> および H<sub>1</sub> histamine 受容体の発現している一次感覚神経の分布が異なることを示唆する。したがって、アトピー性皮膚炎の痒みには PAR<sub>2</sub> 発現陽性一次感覚神経が重要な役割を担っているかもしれない。

#### (5) その他、アトピー性皮膚炎の痒みへの関連の可能性のあるプロテアーゼ

Kallikrein (KLK) はセリンプロテアーゼの一つである。現在までに 15 種類同定されているが、その中で、KLK 1、5、7、11、および 14 を比較したところ、それ自身投与による痒み反応の誘発と CV-NC マウス皮膚での発現から、KLK5 が痒み発現に重要であると考えられる。

さらに NC マウス皮膚の二次元電気泳動および zymography を組み合わせた方法からアスパラギン酸プロテアーゼおよびその他セリンプロテアーゼが新たに見出されてきた。今後、解析が必要である。

#### (6) まとめと展望

本研究成果により、アトピー性皮膚炎の痒みは、tryptase をはじめとするセリンプロテアーゼと PAR<sub>2</sub> の活性化が重要であることが明らかとなった。したがって、セリンプロテアーゼ阻害薬あるいは PAR<sub>2</sub> 拮抗薬が新たな

鎮痒薬となりうると考えられる。

しかし、ケラチノサイト上の PAR<sub>2</sub> を介した痒みの詳細な機序に加え、皮膚にはアスパラギン酸プロテアーゼや新たなセリンプロテアーゼの発現増加が見出されており、今後その痒みとの関連解析を詳細に検討することが、アトピー性皮膚炎の痒みの発生機序解明に必要である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

- ① 安東嗣修、痒みにおけるケラチノサイトの役割、アレルギーの臨床、査読無、Vol. 29、2009、773-776
- ② 安東嗣修、皮膚における痒みのメカニズム、化学と生物、査読無、Vol. 46、2008、753-758
- ③ Kenichiro Tsujii、Tsugunobu Andoh、Haruna Ui、Jung-Bum Lee、Yasushi Kuraishi: Involvement of tryptase and proteinase-activated receptor-2 in spontaneous itch-associated response in mice with atopy-like dermatitis、*Journal of Pharmacological Sciences*、査読有、Vol. 109、2009、388-395
- ④ Kenichiro Tsujii、Tsugunobu Andoh、Jung-Bum Lee、Yasushi Kuraishi: Activation of proteinase-activated receptors induces itch-associated response through histamine-dependent and -independent pathways in mice、*Journal of Pharmacological Sciences*、査読有、vol. 108、2008、385-388
- ⑤ Tasuku Nakano、Tsugunobu Andoh、Jung-Bum Lee、Yasushi Kuraishi: Different dorsal horn neurons responding to histamine and allergic itch stimuli、*Neuroreport*、査読有、vol. 19、2008、723-726

[学会発表] (計 13 件)

- ① 安東嗣修、皮膚における痒みの発生機構、第 37 回薬物活性シンポジウム、2009 年 10 月 9-10 日、仙台
- ② 辻井謙一郎、アトピー性皮膚炎モデルマウスの自発的搔き動作への tryptase の関与、日本薬学会第 129 年会、2009 年 3 月 26-28 日、京都
- ③ Tsugunobu Andoh、Animal models and lipid itch mediators、2008 International of Investigative Dermatology、2008 年 5 月 13-15 日、京都
- ④ Kenichiro Tsujii、Involvement of

proteinase-activated receptor-2 in spontaneous scratching of mice、4<sup>th</sup> International Workshop for the Study of Itch、2007年9月9-11日、San Francisco、USA

〔図書〕(計1件)

①安東嗣修、他、朝倉出版、炎症・再生医学事典、2009、pp.338-340

〔産業財産権〕

○出願状況(計2件)

(1)

名称：アレルギー性疾患のバイオマーカーおよびその利用

発明者：安東 嗣修，倉石 泰，中野 祐

権利者：富山大学(代表者 西頭 徳三)

種類：特願

番号：2007-330025

出願年月日：2007年12月12日

国内外の別：国内

(2)

名称：アレルギー性疾患のバイオマーカーおよびその利用

発明者：安東 嗣修，倉石 泰，中野 祐

権利者：富山大学(代表者 西頭 徳三)

種類：特願

番号：PCT/JP2008/73175

出願年月日：2008年12月21日

国内外の別：外国

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

安東 嗣修 (ANDOH TSUGUNOBU)

富山大学・大学院医学薬学研究部(薬学)・

応用薬理学

研究者番号：50333498

### (2) 協力研究者

辻井 謙一郎 (TSUJII KENICHIRO)

富山大学・大学院医学薬学研究部(薬学)・

応用薬理学

中野 祐 (NAKANO TASUKU)

富山大学・大学院医学薬学研究部(薬学)・

応用薬理学