

## 様式 C-19

# 科学研究費補助金研究成果報告書

平成 23 年 4 月 20 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009 ～ 2010

課題番号：21791074

研究課題名(和文) アトピー性皮膚炎患者における痒み過敏機序の皮膚から脳までの包括的研究

研究課題名(英文) Comprehensive study of itch sensitization in patient with atopic dermatitis: from skin to brain

研究代表者 生駒 晃彦 (AKIHIKO IKOMA)

京都大学・医学研究科・非常勤講師

研究者番号：10378614

### 研究成果の概要(和文)：

アトピー性皮膚炎患者の皮疹部においては、ヒスタミンとセロトニンによる痒み、その他の皮膚反応が増強しているが、それらが3日間という短期間のステロイドやタクロリムス外用治療によって著明に改善した。受容体発現の検討の結果、治療による受容体産生能への影響はないことが示された。したがって、受容体機能の変化など、他の因子が痒み過敏の程度をコントロールしていることが示唆された。これまで研究されてこなかったアトピー性皮膚炎の痒み過敏のメカニズムを一部明らかにできた。

### 研究成果の概要(英文)：

Histamine- and serotonin-induced reactions such as itch in skin lesions of patients with atopic dermatitis, which are more intense than healthy skin, were dramatically improved by a 3-day treatment with steroid and tacrolimus ointments. Investigation of receptor expression revealed that receptor production was not likely to be influenced by treatment. This suggests that other factors such as the function of receptors rather than the number of receptors play a determinant role in itch sensitization of atopic dermatitis. This study has successfully demonstrated one of mechanisms for itch sensitization in atopic dermatitis that have not been investigated before.

### 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・皮膚科学

キーワード：痒み、アトピー性皮膚炎、痒み過敏、ヒスタミン、ステロイド

## 1. 研究開始当初の背景

我が国で罹患率が高いことで知られるアトピー性皮膚炎において、痒みは主要症状のひとつである。Quality of Life を低下させる不快な感覚であるだけでなく搔破を介して皮疹を悪化させることから、痒みのコントロールはアトピー性皮膚炎治療の最重要課題であると広く認識されている。しかし、抗ヒスタミン薬などの既存の止痒薬には、アトピー性皮膚炎の痒みに対する効果が乏しい。そこには、アトピー性皮膚炎の痒みのメカニズムが解明できていないという根本的な問題がある。

近年我々は、アトピー性皮膚炎患者においては、通常は痒みを生じない刺激によっても痒みが生じ、さらに、通常は痒みを抑制するような痛み刺激でさえもかえって痒みを増強することを示した (Ikoma A et al: Nat Rev Neurosci 2006)。この痒み過敏の現象は、アトピー性皮膚炎以外の他の多くの慢性そう痒症にも見られ、帯状疱疹後神経痛などの慢性疼痛症で見られる痛み過敏と同様に、病態の痒みに深く関与し、痒み治療の重要なターゲットであると考えられる。

我々の過去の研究から、痒み過敏状態下においては、機械刺激のみならず熱刺激、皮膚電気刺激、酸刺激によっても痒みが生じることがわかっているが、それが外用治療によって減弱するのか、どれくらいの期間を要するのかはわかっていない。また、タクロリムス軟膏やステロイド外用薬に同等の痒み過敏への効果があるのかもわかっていない。

過去に、アトピー性皮膚炎患者の非皮疹部でヒスタミン誘発性反応が健常者より弱いことを示した研究報告がいくつか見られるが、我々の予備試験によれば、ヒスタミンによる痒みはアトピー性皮膚炎患者の皮疹部で非常に強いことがわかった。

アトピー性皮膚炎の痒みに対しては、抗ヒスタミン薬はほとんど効果がないとする意見が一般的に多い。そのひとつの根拠として、ヒスタミン反応が、アトピー性皮膚炎患者の非皮疹部においては、健常者よりもむしろ弱いことが挙げられている。アトピー性皮膚炎において、実験的にヒスタミンを投与しても痒みを生じにくいということは、つまり、ヒスタミンがアトピー性皮膚炎の痒みにあまり関与していないこと、したがって、抗ヒスタミン薬を投与することに価値がないことを示唆する、とする理論である。しかし、これは、非皮疹部にヒスタミンを投与したときのデータに基づく理論であって、皮疹部においては異なることは論じられる機会がほとんどなかった。アトピー性皮膚炎患者の皮疹部のヒスタミン反応は明らかに、健常者よりも強い。しかも、紅斑や膨疹といった皮膚反

応よりも、特に痒みが強いのが特徴である。しかし、このヒスタミンの痒みの増強が末梢性の機序によるのか、それとも中枢性の機序によるのか、全くわかっていないのが実情である。

痒み過敏現象と治療によるその変化には、痒み過敏の機序を解くヒントが豊富に隠れていると思われる。残念ながら痒み過敏の動物モデルは今のところ開発されていない。したがって、痒み過敏のメカニズム解明のためには、まず、アトピー性皮膚炎をはじめとする痒み過敏疾患の患者において、痒み過敏現象の詳細を、しかも、末梢から中枢にいたるまでを包括的に検討することで、その土台を築いていく必要がある。そして、我々がこれまでの予備試験で研究してきたアトピー性皮膚炎皮疹部におけるヒスタミン誘発性痒みの増強は、痒み過敏の典型的モデルとして有用であると思われる。

痒みは従来、痛みの一部として扱われてきた。しかし、痛みの研究が優先され、痒みの研究はかなり遅れをとっていることは否めない。痛みの分野においては、痛み過敏は最重要項目のひとつとして捉えられており、世界的に非常に多くの研究がなされている。一方、痒み過敏をテーマにした研究はほとんどないのが実情である。

## 2. 研究の目的

この研究では、痒み過敏の機序解明に焦点を当てる。アトピー性皮膚炎患者に参加していただき、各種治療法による痒み過敏現象の変化を経時的に調べることにより、炎症の抑制と痒み過敏現象の改善の関係を詳細に検討することと、さらに、末梢および中枢レベルのそれぞれにおける機序の詳細を明らかにしていく。

末梢においては、痒み過敏に関与すると推測される各種炎症性物質への感受性と治療によるその変化を調べるとともに、免疫組織学的手法や DNA マイクロアレイを用いて、それぞれの物質とその受容体の発現量、および治療によるその変化を検討し、皮膚レベルで痒み過敏現象に関与する物質を明らかにしていく。

中枢においては、functional MRI を用いて、各種刺激に対する脳活動の部位と強度、および治療によるその変化を調べること、脳レベルでの痒み過敏機序の詳細を明らかにする。

これまでに国内外で行われてきた痒みに関する研究は、ヒスタミン以外の末梢の起痒物質を探索するものがほとんどであるが、それらのなかで、通常は痒みを生じない物質が痒みを生じるという、病態特有の痒み過敏現象を考慮したものは、我々の研究を除いてほ

とんどない。さらに、痒み過敏には末梢性のみならず中枢性機序の関与も大きいと考えられるが、それらを包括的に捉えた病態の痒みの研究は皆無である。

本研究は、アトピー性皮膚炎という痒み過敏の代表疾患を対象にして、皮膚から脳にいたるまでを総括的に検討することで、これまで全く明らかにされてこなかった痒み過敏の機序を明らかにしようとする、我々の知る限りでは国内外で初の試みである。

この研究により、痒み過敏の機序が明らかにされていくことで、新しいアプローチによる痒み治療法の開発につながり、アトピー性皮膚炎患者を含めた多くの慢性そう痒症患者の苦痛軽減に貢献することが最終的な目的である。

### 3. 研究の方法

本学の医の倫理委員会による承認のもと、説明を受け書面による同意をいただいた計20名のアトピー性皮膚炎患者に参加いただき、研究を施行した。

まず、ヒスタミン反応の治療による変化(減弱)をステロイド外用剤のみならず、タクロリムス軟膏外用、および、シクロスポリン内服治療で観察した。ヒスタミンはイオントフォレーシス法により皮膚に投与した。ステロイド軟膏、タクロリムス軟膏外用は1日2回を3日間のみ施行した。シクロスポリン内服治療は通常の外用治療に追加する形で、添付文書通りの通常投与量で4週間おこなった。ヒスタミン以外の炎症物質として、セロトニンによる皮膚反応の治療による変化も検討した。セロトニンもイオントフォレーシス法によって投与をした。

この時点で、下記の研究成果に示すように、アトピー性皮膚炎の痒み過敏現象において、末梢C神経の治療前後の活動変化が大きいことが明らかになったため、末梢レベルにまず的を絞る戦略を取ることに決定し、解析を進めた。

一部の被験者からは、皮疹部の治療前後、および見た目状の非皮疹部から皮膚生検小組織を提供いただき、それらを用いて、ヒスタミンおよびセロトニン受容体の発現検索を行った。RT-PCR法、免疫組織化学法により、mRNAレベルでの発現量の精査、および発現箇所の特定制を試みた。そして、これらの皮疹部と非皮疹部、治療前後の比較を行った。

### 4. 研究成果

初年度の実験により、3日間のステロイド外用およびタクロリムス軟膏外用によってヒスタミン反応が大きく減弱することが明らかになった。紅斑、膨疹も小さくなったが、特に痒みの減弱が著しかった。これに対して、4日間のシクロスポリン内服治療によって

は大きな変化が見られなかった。したがって、短期的であっても、集中的かつ局所的な炎症抑制を行うことが、ヒスタミン感受性の変化をもたらすことが明らかになった。また、局所的抗炎症治療により、ヒスタミン反応に比べると小さな変化ではあるものの、セロトニンによる紅斑・痒み反応も減弱することが明らかになった。

ヒスタミンは、痒み、紅斑、膨疹を生じるが、このうち、痒みと、紅斑のほとんどは、C神経の活動を介したものと考えられている。紅斑は、ヒスタミンの血管への直接作用によるものだけでなく、ヒスタミンがC神経を活動させ、その軸索反射作用によって、神経末端から血管拡張作用のある神経ペプチドが放出されることで、ヒスタミン放出部を大きく超える広範囲の紅斑が生じることが知られている。このような紅斑は、ちなみに、軸索反射性紅斑と呼ばれる。したがって、それらの反応が減弱したことは、C神経の活動の減弱を意味する。セロトニンの紅斑も同様な機序で起こると考えられているので、セロトニン性紅斑反応の減弱も、同じくC神経活動の減弱に一致する。

以上のことから、痒み過敏現象のひとつである、ヒスタミンやセロトニンによる痒みの増強、および、治療によるその減弱には、C神経活動レベルの変化が大きく関与している、つまり、末梢レベルでの変化が大きく関与することがわかった。そこで、次年度では末梢受容体レベルの解析をまず集中的に行うことになった。

免疫組織化学法では、残念ながら用いたいずれの抗体によっても染色を得ることができなかった。今後も違う抗体を用いて挑戦する予定である。一方、RT-PCR法において、ヒスタミン H1 受容体の発現量が、患者において健常被験者に比べて総じて高いことがわかった。これは、非皮疹部においても見られる傾向であった。非皮疹部では、ヒスタミン反応は健常者よりもむしろ弱い傾向にあったこととは対照的であった。また、治療後にヒスタミン反応が減弱するにもかかわらず、mRNAレベルでのH1受容体発現に大きな変化は見られなかった。このことは、受容体の産生能の変化はヒスタミン反応の変化に寄与していないこと、むしろ、受容体の機能的変化などの他の因子が寄与していることを示唆している。

今後の更なる解析が必要であるが、ヒトにおける、痒み過敏のメカニズムに焦点を当てた初の研究として、末梢性に限りながらも新しい知見を得ることができた。中枢性機序の関与も含めて今後も検討を継続する予定である。

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 0 件)

投稿準備中

[学会発表] (計 1 件)

福岡美友紀、宮地良樹、生駒晃彦  
Topical anti-inflammatory therapies  
inhibit neural sensitization in patients  
with atopic dermatitis

(日本語訳：外用抗炎症治療によりアトピー  
性皮膚炎患者の神経感作は抑制される)

第 20 回国際痒みシンポジウム  
2010 年 10 月 30 日、東京

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

生駒晃彦 (AKIHIKO IKOMA)  
京都大学・医学研究科・非常勤講師  
研究者番号：10378614

実験・解析担当研究協力者：福岡美友紀 (本  
研究科・大学院生)、および中東恭子 (本  
研究科・大学院生)