アトピー性皮膚炎と皮膚感覚受容器

Itch in Atopic Dermatitis-the Role of Skin as Sensory Receptor

加茂　敦子[a]，冨永　光俊[a, b]，高森　建二[a, c]*
Atsuko Kamo, Mitsutoshi Tominaga and Kenji Takamori

[a]順天堂大学大学院医学研究科環境医学研究所
[b]Department of Neurobiology, Physiology and Behavior, University of California, Davis
[c]順天堂大学医学部附属浦安病院院長

要　旨　アトピー性皮膚炎（AD）に認められる痒みは強い掻破行動を引き起こし，さらに湿疹を増悪させる．したがって，ADの治療において痒みの制御は非常に重要であるが，代表的な止痒薬である抗ヒスタミン薬が有効でないことが多い．さらに，ADでは皮膚感覚異常ともいえる症状が存在し，痒みのコントロールを困難にしている．本稿では，ADに認められる難治性痒みに着目し，感覚受容器としての皮膚の関与について概説する．

キーワード：アトピー性皮膚炎，表皮角化細胞，知覚神経，ヒスタミン，難治性痒み

1. はじめに

アトピー性皮膚炎（AD）は，1）痒みを伴い，2）特徴的な皮疹が左右対側性に生じ，3）慢性・反復性の経過をたどるものと定義されている[1]．ADの発症や病勢の推移は様々な要因（遺伝的因子，気候，体調，ストレス等）に左右されるために，その本質的な病態は未だに解明されていない．ADに認められる痒みは強い掻破行動を引き起こし，さらに湿疹を増悪させる．この悪循環は，睡眠障害，就学障害，就労障害等を引き起こすため，患者のQuality of life（QOL）は非常に障害されていることが多い．したがって，ADの治療に痒みのコントロールは必要不可欠である．

本稿では，ADに認められる難治性痒みに着目し，感覚受容器としての皮膚の痒みメカニズムへの関与について概説する．

2. 痒みとは

痒みとは掻きたい衝動を引き起こす不快な感覚と定義され，その生物学的意義は病原体，昆虫，植物など，外部からの有害物に対する生体防御シグナルであると考えられている．

これまで痒みの誘発物質として多くのものが報告されてきた[2]．その中でもヒスタミンは古くから知られる起痒因子で，蕁麻疹や虫刺されといった，肥満細胞の脱顆粒が生じるような病態において痒みの原因となることで知られている．そのため，抗ヒスタミン薬（ヒスタミンH1受容体拮抗薬）が痒み治療に使用される．しかし，ADの痒みには抗ヒスタミン薬が奏功し難いことから，ヒスタミンの関与性は低いと考えられてきた[2]．

また，痒みはその伝達経路から，末梢性の痒みと中枢性の痒みに分類される．末梢性の痒みは，表皮真皮境界部に分布するC線維神経終末が機械的，化学的，物理的刺激など外部からの刺激により興奮すると，生じた活動電位が脊髄，脊髄視床路，視床を経由して大脳皮質の感覚野に達し，認識される（図1）．一方，中枢性の痒みは，オピオイドペプチドが中枢神経系に存在するオピオイドレセプターに結合することによって制御される．

3. アトピー性皮膚炎の痒みの特徴

ADの患者では，通常ならば痒みを生じないような衣服が皮膚に軽く擦れる程度の些細な機械的刺激によっても痒みが生じる痒み過敏状態（アロネーシス）や，本来痛みを生じて痒みを抑制するような刺激もが痒みを生じる状態（ハイパーネーシス）が認められる．健常者において，痒みにより誘導される掻破行動は，はじめは気持ちよく感じるものの，ある時点で痛みを生じるため，そこで痒み感覚が停止するが，AD患者では上記のような痒み感覚の変調のために，痒みが増強し，更なる掻破行動が誘発される．その結果，ADでは，痒み→掻破→二次的皮膚病変を伴う更なる強い痒みの悪循環「itch-scratch cycle」が形成され，痒みが難治化する[3]．

4. 難治性痒みのメカニズム

痒みが難治化する原因には，1）表皮内への神経線維の侵入，2）ヒスタミンH4受容体（H4R）の関与，3）ヒスタミン以

[a]〒279–0021 千葉県浦安市富岡2–1–1
TEL: 047–353–3171; FAX: 047–353–3178
*E-mail: ktakamor@juntendo.ac.jp
2011年9月28日受付

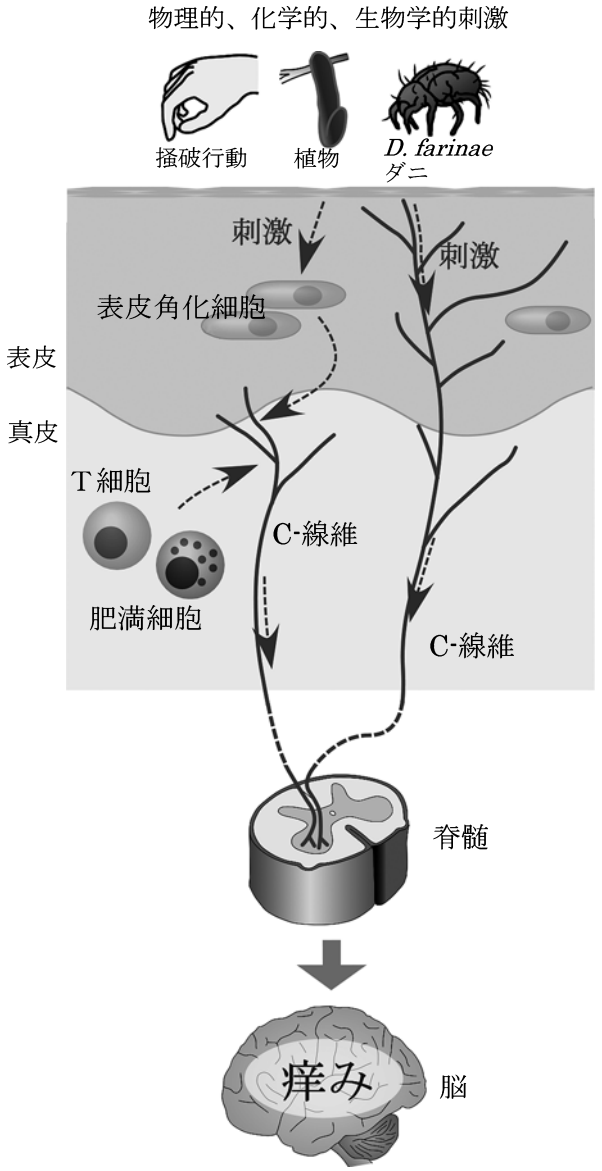

図1　末梢性の痒みの伝達経路．末梢性の痒みは表皮角化細胞や肥満細胞などから放出されるサイトカインやケミカルメディエーターによって，C-線維が刺激され，その興奮が脊髄―視床経路を上行して脳に痒みシグナルを伝達する．

外のケミカルメディエーターの関与，4）オピオイドペプチド-オピオイドレセプター系の関与が考えられている．

4.1　表皮内への神経線維の侵入

健常者の皮膚に分布する神経線維は，その多くが表皮真皮境界部で収束するが，ADでは神経線維が多数表皮内に侵入して存在し，角層直下にまで侵入・増生している[2]（図2）．このような表皮内への神経線維の侵入・増生は，外的刺激に容易に反応し，C-線維が興奮しやすい状況を示しており，加えて，ADでは皮膚バリア機能も低下しているため，より表皮内神経線維が外的刺激を受容しやすい状況である[2]．また，掻破などの物理的刺激により，C-線維からのサブスタンスP（SP），カルシトニン遺伝子関連ペプチドの遊離が促され（軸策反射），神経原性炎症が惹起される[4]．神経原性炎症の刺激は，血管透過性の亢進，血管拡張を引き起こし，さらに肥満細胞やケラチノサイトなどにも影響し，炎症を増幅させ，痒みも増悪させる[4]．

4.1.1　表皮内への神経線維の侵入・増生のメカニズム

AD患者の血清や皮疹部では，健常者に比べて，神経伸長因子であるNerve growth factor（NGF）発現の増加が認められる[5]．これまで我々は，AD患者の表皮ではNGF発現の増加とともに，神経反発因子であるSemaphorin 3A（Sema3A）発現の減少が認められることを報告し，表皮内への神経線維の侵入・増生には，これらの軸策ガイダンス分子の発現バランスが重要であることを報告した[6～8]（図3）．さらに，AD治療の一つであるPsoralen ultraviolet A（PUVA）療法は，効果的に痒みを軽減するが，そのようなPUVA療法後のAD患者の表皮では，軸策ガイダンス分子の発現バランスの正常化に起因する表皮内神経線維の退縮が認められた[9]．近年では，軸策ガイダンス分子はAD治療のターゲットとして注目されており，AD病態モデルマウスに対する抗NGF抗体の投与[10,11]やSema3Aリコンビナントタンパクの投与[12]により痒みを示すマウスの掻破行動回数とAD様症状に対する効果が認められている．

4.1.2　Gastrin releasing peptide（GRP）/GRP受容体システム

近年，GRP/GRP受容体システムが脊髄後角における痒み伝達に関与することが報告された[13]．GRPは脊髄腔内投与によりマウスの掻破行動を誘発し，一方，GRP受容体ノックアウトマウスでは，ヒスタミン非依存性の痒みを誘発するPAR2作動薬などに対する掻破行動が抑制されることが明らかになっている[13]．またGRP含有神経線維は，表皮内にも分布することが明らかにされ，AD病態モデルマウスではコントロールマウスと比較して，その分布密度が高いことが報告されている[14]．

4.2　ヒスタミンH4受容体（H4R）の関与

ADの皮疹部および無疹部皮膚には高レベルのヒスタミン産生が認められるが[15,16]，抗ヒスタミンH1受容体（H1R）拮抗薬はADの痒みに奏功しないことが知られている[17]．したがって，ADの痒みにはヒスタミン以外の因子の関与が示唆されていた．しかし，H4Rが発見され，この受容体が恒常的活性化受容体であり，ヒスタミンに対して他のヒスタミン受容体よりも高い親和性を示すことから，H4RのH1R拮抗薬の奏功しない痒みへの関与が注目されている[18]．これまでの研究から，H4Rを刺激すると，Th2リンパ球や末梢血単核球からインターロイキン-31（IL-31）mRNA発現が増加することが明らかになっている．IL-31はAD患者の血清中もしくは皮疹部の皮膚において発現が高く，痒みとの強い関係が報告されているサイトカインである[19]．したがって，ADの痒みがH1R拮抗薬で奏功し難いのは，H4Rを介した経路が存在するためと考えられる．

4.3　ケミカルメディエーターの関与

痒みに関わるケミカルメディエーターには，ヒスタミンの

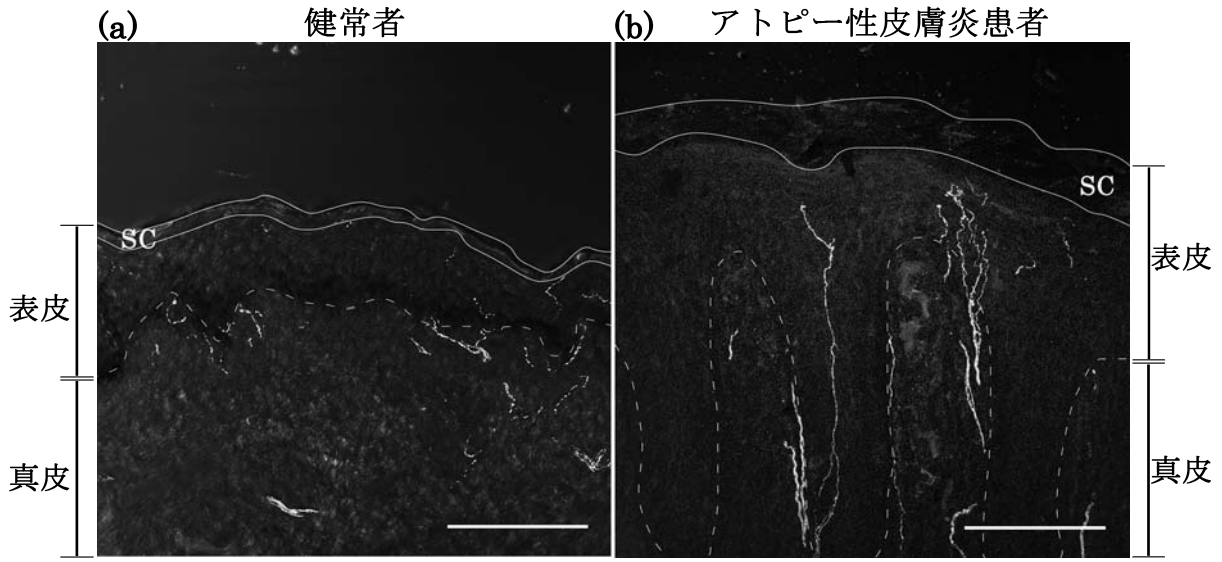

図2　健常者およびアトピー性皮膚炎患者の表皮内神経線維の分布．健常者（a），アトピー性皮膚炎患者（b）の皮膚に分布する神経線維は，抗 PGP9.5 抗体による免疫組織化学法で視覚化した．AD では表皮への神経線維の侵入が認められる．SC：角質層，Bar = 100 μm

他にも，**表 1** に示すような因子が報告されているが[20]，本稿では最近の知見も含めて代表的なものを述べる．

4.3.1　サブスタンス P（SP）

SP はヒトやマウスへの皮内投与で痒みを誘発することが明らかになっている[21,22]．SP は C 線維に分布するニューロキニン-1 受容体（NK-1R）を介して，直接的に痒みを引き起こし，さらに軸策反射により神経原性炎症を惹起することで，痒みを増悪させる．また，肥満細胞や表皮角化細胞の NK-1R に作用して，ヒスタミン，トリプターゼ，ロイコトリエン B_4 などのメディエーターやサイトカインを遊離させ，間接的に痒みを引き起こすことも知られている[23]．

4.3.2　インターロイキン-31（IL-31）

マウスに IL-31 を投与すると痒みが惹起され，IL-31 を過剰発現させたマウスでは AD 様の皮疹とともに強い痒みが認められることが報告された[24]．さらに，AD 患者の血清や皮疹部において IL-31 発現の増加が認められ[19]，痒みとの関連が注目されている．主に IL-31 は Th2 リンパ球で産生され，IL-31 の受容体である IL-31 受容体 A は神経線維や表皮角化細胞に発現するため，直接的，もしくは間接的に痒みを引き起こすことが示唆されている[2]．

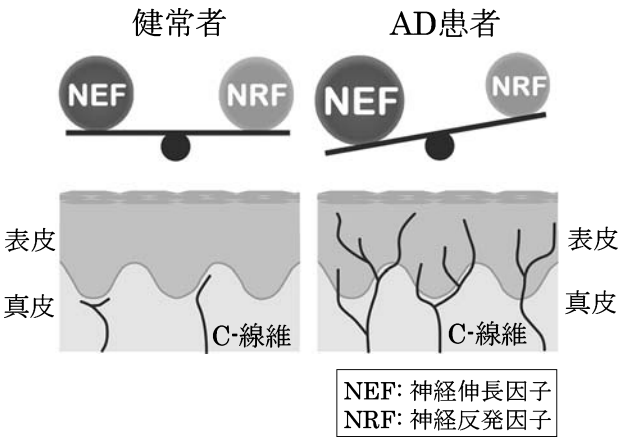

図3　神経伸長因子と神経反発因子による表皮内神経の制御モデル．健常者の表皮では，神経伸長因子（NEF）と神経反発因子（NRF）の量的バランスが保たれている．一方，AD 患者では，表皮内の NEF が増加し，NRF は低下する．NEF と NRF の量的バランスの破綻により，神経線維が表皮内に侵入する．

4.3.3　トリプターゼ

AD 患者の皮膚において肥満細胞の増加が認められるが，肥満細胞の脱顆粒による痒みは H1R 拮抗薬では抑制されない[25]．このことからヒスタミン以外の顆粒成分としてトリプターゼとその受容体である PAR2 が報告された[26]．PAR2 作動薬の皮内注射はマウス，ヒトにおいて痒みを誘発し，神経原性炎症を惹起することも知られている．AD の皮疹部では健常人に比べて PAR2 発現が顕著に増強しており，PAR2 作動薬誘導性の痒みが増強することも報告されている[26]．

4.4　オピオイドペプチド-オピオイドレセプターの関与

痒みに関与する中心的なオピオイドシステムは，痒み誘発系である μ-オピオイドシステム（β-エンドルフィン（β-end）/μ-オピオイド受容体（μR））と痒み抑制系である κ-オピオイドシステム（ダイノルフィン A（DynA）/κ-オピオイド受容体（κR））であり，中枢あるいは末梢レベルで痒み発現を制御すると考えられている（**図 4**）[27]．AD 患者の血清における β-end と DynA の発現比率に健常者との有意差は認められず（未発表），また，AD 患者の表皮 μ-オピオイドシステム（β-end と μR）発現にも健常者との差は認められないが，κ-オピオイドシステム（κR と DynA）発現は低下がみとめられている（**図 5**）[28]．つまり，AD では表皮における痒み抑制系のバランスが破綻し，μ-オピオイド系が κ-オピオイド系より優位に機能することで痒みが発現することが示唆された．近年，

表 1　痒みに関わるケミカルメディエーター（文献 20 より）

アミン類	脂質	タンパク／ペプチド
ヒスタミン セロトニン	プロスタグランディン類 ロイコトリエン類 血小板活性化因子	プロテアーゼ： トリプターゼ，カリクレインなど サイトカイン： IL-2，IL-31，TNF-α など タキキニン： サブスタンス P，CGRP，VIP など オピオイド： β-エンドルフィン，エンケファリンなど

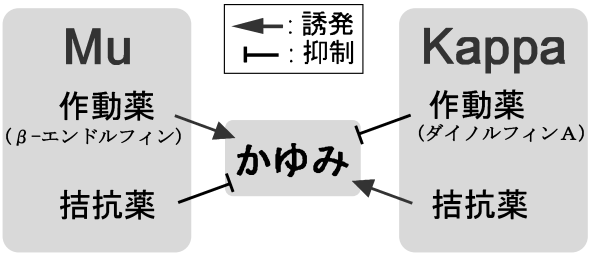

図 4　オピオイドシステムによる痒み発現の制御．μ-オピオイドシステムと κ-オピオイドシステムの発現バランスが，痒み発現の制御に関連すると考えられる．μ-オピオイド系の活性化（μ-オピオイド作動薬，κ-オピオイド拮抗薬）は痒みを誘発し，一方，κ-オピオイド系の活性化（κ-オピオイド作動薬，μ-オピオイド拮抗薬）は痒みを抑制する．

AD 患者に対する μ-オピオイド拮抗薬含有クリームの塗布や μ-オピオイド拮抗薬の経口投与が痒みを抑制するとの報告がなされている[29,30]．

4.5　最近の知見

TRP family：TRP family は多様な刺激により活性化する受容体型チャネルであり，ヒトや動物の皮膚の神経もしくは非神経細胞に広く発現している．TRP family に属する TRPV1 は，AD 患者の皮膚で発現増加しており，近年 AD モデルマウスを用いた研究により皮膚炎と掻破行動が TRPV1 拮抗薬によって抑制されることが示された[31]．TRPV1 陽性神経線維には PAR2 も共発現しており，TRPV1 の活性化は PAR2 を刺激する可能性が示唆されている．TRP family に属するもう一つのチャネルである TRPV3 を過剰発現させた変異マウスでは，AD 様の皮膚炎と痒みが誘発されることが報告されている[32]．

Toll-like receptor7（TLR7）：近年，新たな痒み関連分子として TLR7 が報告された．TLR7 はウィルスの一本鎖 RNA を認識するパターン認識受容体の中の膜型受容体である．様々な炎症性皮膚疾患の治療に用いられるイミキモドは TLR7 作動薬であり，このイミキモドの治療における主な副

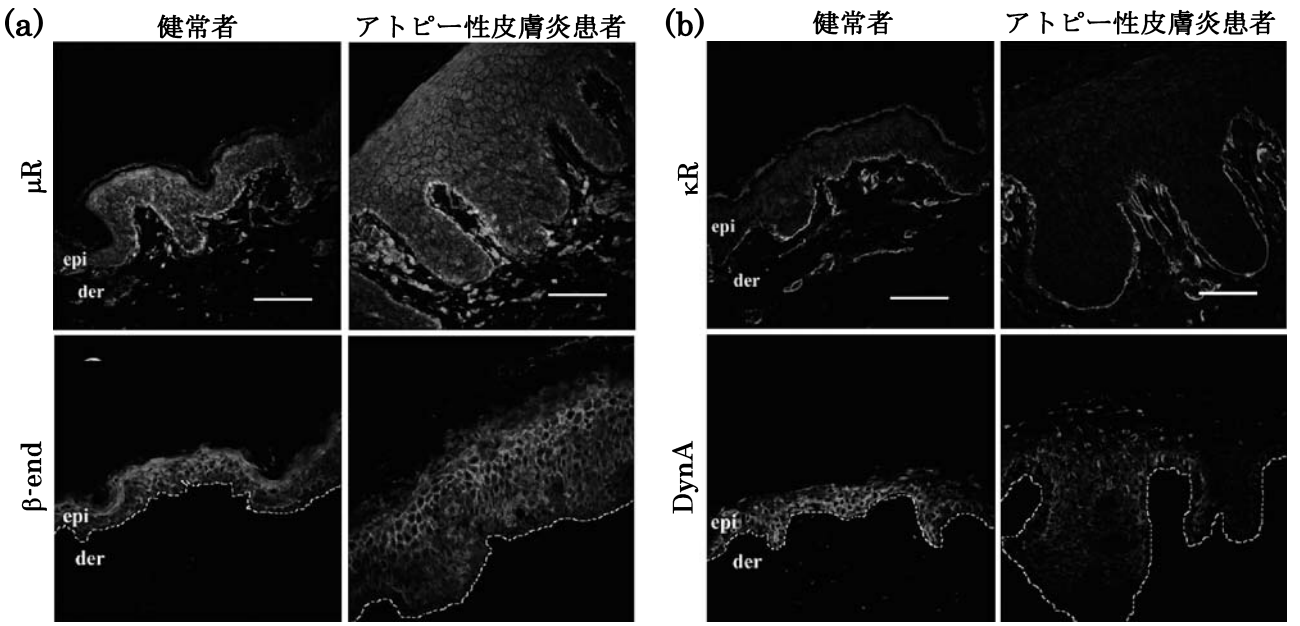

図 5　健常者およびアトピー性皮膚炎患者の表皮における μ-，κ-オピオイドシステムの発現分布．アトピー性皮膚炎患者の皮膚では，(a) μ-オピオイドシステムの発現に健常者との差は認められないが，(b) κ-オピオイド受容体と DynA の発現は低下しており，オピオイドシステムのバランス破綻が認められた．μR：μ-オピオイド受容体，β-end：β-エンドルフィン，κR：κ-オピオイド受容体，DynA：ダイノルフィン A，Bar = 37.5 μm

作用として痒みが報告されていた．TLR7 ノックアウトマウスでは，ヒスタミンとは痒みのメカニズムが異なるとされるクロロキン（抗マラリア薬），もしくは PAR2 作動薬である SLIGRL-NH2 投与による掻破行動が顕著に抑制された．免疫組織学的解析からは TLR7 陽性神経線維が，GRP と TRPV1 にも陽性であることが明らかにされている[33]．

The bovine adrenal medulla peptide（BAM）8-22：BAM8-22 は，プロエンケファリン A のタンパク分解開裂産物で[34]，ヒトにおいてヒスタミンやオピオイド非依存的に痒みが誘導されることが明らかにされている[35]．また，マウスにおける BAM8-22 の受容体である Mas-related G-protein-coupled receptor（Mrgpr）C1 陽性の神経線維は痒み伝達物質である GRP 陽性神経線維と共局在している[36]．

5. おわりに

本稿では，AD に認められる難治性痒みに対する感覚受容器としての皮膚の関与について概説した．近年，痒みの客観的評価の確立や動物モデルの開発などを契機とし，痒みに関与する様々な因子が明らかになりつつある．今後も，多元的な研究アプローチにより痒み科学が発展し，より効果的な痒み治療の開発が期待される．

本研究は，厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）の助成を受けて行われた．

文　献

1）Katayama, I., Kohno, Y., Akiyama, K., Ikezawa, Z., Kondo, N., Tamaki, K. and Kouro, O.: *Allergol Int.*, **60**, 205–220 (2011)
2）Tominaga, M. and Takamori, K.: *Expert reviews of dermatology*, **5**, 197–212 (2010)
3）Schmelz, M., Schmidt, R., Weidner, C., Hilliges, M., Torebjork, H.E. and Handwerker, H.O.: *J. Neurophysiol*, **89**, 2441–2448 (2003)
4）Steinhoff, M., Stander, S., Seeliger, S., Ansel, J.C., Schmelz, M. and Luger, T.: *Arch Dermatol.*, **139**, 1479–1488 (2003)
5）Stander, S. and Steinhoff, M.: *Exp. Dermatol.*, **11**, 12–24 (2002)
6）Tominaga, M., Ozawa, S., Ogawa, H. and Takamori, K.: *J. Dermatol. Sci.*, **46**, 199–210 (2007)
7）Tominaga, M., Ogawa, H. and Takamori, K.: *Br. J. Dermatol.*, **158**, 842–844 (2008)
8）Tengara, S., Tominaga, M., Kamo, A., Taneda, K., Negi, O., Ogawa, H. and Takamori, K.: *J. Dermatol. Sci.*, **58**, 64–71 (2010)
9）Tominaga, M., Tengara, S., Kamo, A., Ogawa, H. and Takamori, K.: *J. Dermatol. Sci.*, **55**, 40–46 (2009)
10）Takano, N., Sakurai, T. and Kurachi, M.: *J. Pharmacol. Sci.*, **99**, 277–286 (2005)
11）Takano, N., Sakurai, T., Ohashi, Y. and Kurachi, M.: *Br. J. Dermatol.*, **156**, 241–246 (2007)
12）Ikezawa, Z., Komori, J., Ikezawa, Y., Inoue, Y., Kirino, M., Katsuyama, M. and Aihara, M.: *Allergy Asthma Immunol. Res.*, **2**, 235–246 (2010)
13）Sun, Y.G. and Chen, Z.F.: *Nature*, **448**, 700–703 (2007)
14）Tominaga, M., Ogawa, H. and Takamori, K.: *J. Invest. Dermatol.*, **129**, 2901–2905 (2009)
15）Juhlin, L.: *Acta. Derm. Venereol.*, **47**, 383–391 (1967)
16）Johnson, H.H., Jr., Deoreo, G.A., Lascheid, W.P. and Mitchell, F.: *J. Invest. Dermatol.*, **34**, 237–238 (1960)
17）Klein, P.A. and Clark, R.A.: *Arch. Dermatol.*, **135**, 1522–1525 (1999)
18）Morse, K.L., Behan, J., Laz, T.M., West, R.E. Jr., Greenfeder, S.A., Anthes, J.C., Umland, S., Wan, Y., Hipkin, R.W., Gonsiorek, W., Shin, N., Gustafson, E.L., Qiao, X., Wang, S., Hedrick, J.A., Greene, J., Bayne, M. and Monsma, F.J. Jr.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **296**, 1058–1066 (2001)
19）Sonkoly, E., Muller, A., Lauerma, A.I., Pivarcsi, A., Soto, H., Kemeny, L., Alenius, H., Dieu-Nosjean, M.C., Meller, S., Rieker, J., Steinhoff, M., Hoffmann, T.K., Ruzicka, T., Zlotnik, A. and Homey, B.: *J. Allergy Clin. Immunol.*, **117**, 411–417 (2006)
20）Darsow, U., Pfab, F., Valet, M., Huss-Marp, J., Behrendt, H., Ring, J. and Stander, S.: *Clin. Rev. Allergy Immunol.* (2011)
21）Hagermark, O., Hokfelt, T. and Pernow, B.: *J. Invest. Dermatol.*, **71**, 233–235 (1978)
22）Andoh, T., Nagasawa, T., Satoh, M. and Kuraishi, Y.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **286**, 1140–1145 (1998)
23）Andoh, T., Katsube, N., Maruyama, M. and Kuraishi, Y.: *J. Invest. Dermatol.*, **117**, 1621–1626 (2001)
24）Dillon, S.R., Sprecher, C., Hammond, A., Bilsborough, J., Rosenfeld-Franklin, M., Presnell, S.R., Haugen, H.S., Maurer, M., Harder, B., Johnston, J., Bort, S., Mudri, S., Kuijper, J.L., Bukowski, T., Shea, P., Dong, D.L., Dasovich, M., Grant, F.J., Lockwood, L., Levin, S.D., LeCiel, C., Waggie, K., Day, H., Topouzis, S., Kramer, J., Kuestner, R., Chen, Z., Foster, D., Parrish-Novak, J. and Gross, J.A.: *Nat. Immunol.*, **5**, 752–760 (2004)
25）Rukwied, R., Lischetzki, G., McGlone, F., Heyer, G. and Schmelz, M.: *Br. J. Dermatol.*, **142**, 1114–1120 (2000)
26）Steinhoff, M., Neisius, U., Ikoma, A., Fartasch, M., Heyer, G., Skov, P.S., Luger, T.A. and Schmelz, M.: *J. Neurosci.*, **23**, 6176–6180 (2003)
27）Bigliardi, P.L., Tobin, D.J., Gaveriaux-Ruff, C. and Bigliardi-Qi, M.: *Exp. Dermatol.*, **18**, 424–430 (2009)
28）Tominaga, M., Ogawa, H. and Takamori, K.: *J. Invest. Dermatol.*, **127**, 2228–2235 (2007)
29）Herzog, J.L., Solomon, J.A., Draelos, Z., Fleischer, A. Jr., Stough, D., Wolf, D.I., Abramovits, W., Werschler, W., Green, E., Duffy, M., Rothaul, A. and Tansley, R.: *J. Drugs Dermatol.*, **10**, 853–860 (2011)
30）Malekzad, F., Arbabi, M., Mohtasham, N., Toosi, P., Jaberian, M., Mohajer, M., Mohammadi, M.R., Roodsari, M.R. and Nasiri, S.: *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, **23**, 948–950 (2009)
31）Yun, J.W., Seo, J.A., Jang, W.H., Koh, H.J., Bae, I.H., Park, Y.H. and Lim, K.M.: *J. Invest. Dermatol.*, **131**, 1576–1579 (2011)
32）Yoshioka, T., Imura, K., Asakawa, M., Suzuki, M., Oshima, I., Hirasawa, T., Sakata, T., Horikawa, T. and Arimura, A.: *J. Invest. Dermatol.*, **129**, 714–722 (2009)
33）Liu, T., Xu, Z.Z., Park, C.K., Berta, T. and Ji, R.R.: *Nat. Neurosci.*, **13**, 1460–1462 (2010)
34）Ferri, G.L., Watkinson, A. and Dockray, G.J.: *Gastroenterology*, **95**, 1011–1017 (1988)
35）Sikand, P., Dong, X. and LaMotte, R.H.: *J. Neurosci.*, **31**, 7563–7567 (2011)
36）Tey, H.L. and Yosipovitch, G.: *Br. J. Dermatol.*, **165**, 5–17 (2011)