

200729002 AB

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

## アトピー性皮膚炎の症状の制御および治療法の普及

平成17-19年度 総合研究報告書  
平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 古江 増隆

平成20（2008）年3月

# 目 次

## I. 総合研究報告書(平成17-19年度)

アトピー性皮膚炎の症状の制御および治療法の普及に関する研究 -----	1
主任研究者 古江増隆	

## II. 総括研究報告書(平成19年度)

アトピー性皮膚炎の症状の制御および治療法の普及に関する研究 -----	17
主任研究者 古江増隆	

## III. 分担研究報告書(平成19年度)

アトピー性皮膚炎の痒みのメカニズムに関する研究	
一 知覚神経線維の表皮内侵入と消退メカニズム -----	27

分担研究者 高森建二

研究協力者 冨永光俊

抗アレルギー薬のQOL改善効果に関する研究 -----	30
-----------------------------	----

分担研究者 相馬良直

研究協力者 川上民裕

アトピー性皮膚炎における痒みの制御機構の解析と

診療現場における痒み対策指導に関する研究 -----	33
----------------------------	----

分担研究者 秀 道広

モデルマウスを用いた皮膚炎の基礎的研究及び光線治療の臨床的評価に関する研究 ---	36
---	----

分担研究者 佐伯秀久

研究協力者 常深祐一郎、加藤豊章、柴田彩、藤本盛揮

乳幼児アトピー性皮膚炎患児における痒みに対する 支援療法についての調査研究(最終報告) -----	39
皮膚ケラチノサイトからのケモカイン産生に及ぼす ロイコトリエンの作用と痒みとの関連についての研究 -----	42
分担研究者 浜崎雄平 研究協力者 市丸智浩、山本修一	
アトピー性皮膚炎モデルマウスにおける表皮の肥厚及び表皮内神経線維侵入の 機序における P75 の役割について -----	45
分担研究者 遠山正彌 研究協力者 松崎伸介、谷口 学	
動物モデルを用いた痒みの基礎的解析 -----	48
分担研究者 稲垣直樹 研究協力者 永井博弐、田中宏幸	
痒みの臨床的評価と制御 -----	51
分担研究者 佐々木りか子 研究協力者 幸田 太、野崎 誠、中村恭子	
アトピー性皮膚炎患者のQOL尺度の開発に関する研究 -----	53
分担研究者 大矢幸弘 研究協力者 窪田泰夫、星岡明、細谷律子、坂本なほ子 成田雅美、小嶋なみ子、宮崎晃子	
抗ヒスタミン薬の有効性に関する臨床研究 かゆみに関する広がり、程度、日常生活における支障 -----	56
分担研究者 中村晃一郎 研究協力者 橋本 学、町野 哲	

マウス皮膚炎モデルを用いた、種々の抗炎症薬による、  
皮膚炎・搔破行動・表皮内神経伸長に対する抑制効果に関する研究 ----- 58  
分担研究者 古江増隆  
研究協力者 野瀬善明、竹内 聡、城戸真希子、濱田美奈子

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 61

V. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 63

## アトピー性皮膚炎の症状の制御および治療法の普及に関する研究

主任研究者 古江増隆 九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野教授

### 研究の要旨

本研究では、アトピー性皮膚炎の根本的な症状である痒みを臨床的あるいは基礎的に評価・研究し、具体的な対処法や治療法を広く国民に普及することを目的とし、併せて痒みのメカニズムの解明に大きく踏み込み、新規治療法の開発をもめざす。そして最終的には、かゆみを軽減する具体的な対処法を分かりやすく解説する「かゆみをやっつけよう」というインターネットサイトを作成する。痒みを感じやすいときとそのときの対処法についてのアンケート調査の結果、保護者は眠いときや風呂上がりなどにかゆがると回答し、患者はつまらないときという心因をあげていることがわかった。対処法は塗り薬をぬる、冷やす、さするなどが上位の回答であった。臨床的には、鉄フタロシアニンテトラカルボン酸で染色加工した繊維を用いた下着はかゆみ抑制効果があること、抗アレルギー薬や紫外線療法は痒みを軽減させることを確認できた。アトピー性皮膚炎を対象とした QOL 評価表を作成しえた。基礎的には、ステロイドや FK-506 の外用が搔破行動を抑制し、表皮内神経線維の伸張（スプラウティング）がかゆみの一つのマーカーとなりうることを示された。さらに、この表皮内神経線維のスプラウティングには nerve growth factor 受容体 p75、神経反発因子であるセマフォリン 3A の発現、そして MEK/ERK 細胞内シグナルが深く関与することを明らかにしたことは極めて意義深い。さらに、患者や保護者に理解しやすい「かゆみをやっつけよう」というホームページを作成した。2008 年 1 月 14 日現在、28108 件のアクセスを得ており、利用者アンケートでは好評であった。一方、痒みに対する具体的なわかりやすい対処法の解説サイトを継続的に充実させていくことが利用者の希望であることもわかった。

### 分担研究者

高森建二（順天堂大学浦安病院病院長）、相馬良直（聖マリアンナ医科大学皮膚科教授）、秀道広（広島大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学教授）、佐伯秀久（東京大学大学院医学系研究科皮膚科学講師）、浜崎雄平（佐賀大学医学部小児科学教授）、遠山正彌（大阪大学大学院医学系研究科神経機能形態学教授）、稲垣直樹（岐阜薬科大学機能分子学大講座薬理学研究室教授）、佐々木りか子（国立成育医療センター第二専門診療部皮膚科医長）、大矢幸弘（国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科医長）、中村晃一郎（埼玉医科大学皮膚科教授）

### 研究協力者

永井博弼（岐阜薬科大学学長）、中川秀己（東京慈恵会医科大学皮膚科教授）、石地尚興（東京慈恵会医科大学皮膚科准教授）、野瀬善明（九州大学大学院医学研究院医療情報学教授）、富永光俊（順天堂大学大学院医学研究科環境医学研究所ポストドクトラルフェロー）、川上民裕（聖マリアンナ医科大学皮膚科准教授）、亀好

良一（広島大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科准教授）、田中稔彦（広島大学病院皮膚科講師）、常深祐一郎（東京大学医学部皮膚科助教）、加藤豊章（東京大学医学部皮膚科）、柴田彩（東京大学医学部皮膚科）、藤本盛揮（東京大学医学部皮膚科）、市丸智浩（佐賀県立病院好生館小児科部長）、山本修一（佐賀大学医学部小児科学助教）、松崎伸介（大阪大学大学院医学系研究科神経機能形態学助教）、谷口学（大阪大学大学院医学系研究科神経機能形態学技官）、田中宏幸（岐阜薬科大学機能分子学大講座薬理学教室准教授）、幸田太（国立成育医療センター皮膚科）、野崎誠（国立成育医療センター皮膚科）、中村恭子（国立成育医療センター皮膚科）、窪田泰夫（香川大学医学部皮膚科教授）、益子育代（群馬県立県民健康科学大学看護学部講師）、星岡明（千葉県こども病院診療部長）、坂本なほ子（国立成育医療センター研究所成育社会医学研究部成育疫学研究室長）、成田雅美（国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科医員）、小嶋なみ子（国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科心理士）、宮崎晃子（国立成育医療センター第一専門診療

部アレルギー科心理士)、細谷律子(細谷皮膚科院長)、橋本学(埼玉医科大学皮膚科助教)、町野哲(埼玉医科大学皮膚科助教)、西部明子(福島医科大学皮膚科)、齋藤まるみ(福島医科大学皮膚科)、朝比奈昭彦(国立病院機構相模原病院皮膚科医長)、生駒晃彦(京都大学皮膚科助教)、鳥居秀嗣(社会保険中央総合病院皮膚科部長)、豊田雅彦(うるおい皮膚科クリニック院長)、竹内聡(九州大学大学院医学研究院皮膚科学助教)、城戸真希子(九州大学大学院医学研究院皮膚科学大学院生)、濱田美奈子(厚生労働省リサーチレジデント)、丸山恵理(アレルギー友の会)、栗山真理子(アラジーポット)、園部まり子(アレルギーを考える母の会)

#### A. 研究目的

我々は、すでに厚生労働省科学研究「アトピー性皮膚炎の既存治療法の EBM による評価と有用な治療法の普及に関する研究」(平成 14~16 年度)の成果を「アトピー性皮膚炎—よりよい治療のための Evidence-Based Medicine とデータ集」([http://www.kyudai-derm.org/atopy\\_ebm/index.html](http://www.kyudai-derm.org/atopy_ebm/index.html))としてインターネット上に公開した。このサイトは患者、家族、医療関係者など多くの閲覧を得ている。治療薬のはっきりとした効能・効果をエビデンスに基づいてこのように公表していくことは患者の一応の目安としては重要ではあるが、患者の QOL を直接的に向上させるわけではない。多くの患者を悩まし QOL の低下を招いている痒みの具体的な制御については、まだまだ未解決で多くの患者の要望が強いテーマである。本研究では、アトピー性皮膚炎の根本的な症状である痒みを臨床的あるいは基礎的に評価・研究し、具体的な対処法や治療法を広く国民に普及することを目的とし、併せて痒みのメカニズムの解明に大きく踏み込み、新規治療法の開発をもめざす。そして最終的には、かゆみを軽減する具体的対処法を分かりやすく解説する「アトピー性皮膚炎—かゆみをやっつけよう—」というインターネットサイトを作成する。

#### B. 研究方法

(1) ホームページ「アトピー性皮膚炎—かゆみをやっつけよう—」の作成(古江、野瀬)  
本研究で行う臨床的・基礎的なかゆみに関する検討をもとに、アトピー性皮膚炎患者のかゆみを

を軽減するような具体的対処法をわかりやすくまとめた「アトピー性皮膚炎—かゆみをやっつけよう—」というインターネットサイトを作成する。

(2) かゆみの臨床的な解析

以下の7つのテーマを解析する。

1) 痒みの臨床的評価と制御(佐々木)、2) 抗ヒスタミン薬の有効性に関する臨床研究—かゆみに関する広がり、程度、日常生活における支障—(中村)、3) アトピー性皮膚炎における痒みの制御機構の解析と診療現場における痒み対策指導に関する研究(秀)、4) 抗アレルギー薬によるかゆみの制御に関する研究(相馬)、5) 光線治療の臨床的評価に関する研究(佐伯)、6) アトピー性皮膚炎患者の QOL 尺度の開発研究(大矢)、7) アトピー性皮膚炎の症状の制御および治療法の普及に関する研究(浜崎)

(3) かゆみの基礎的な解析

以下の4つのテーマを解析する。

8) 動物モデルを用いた痒みの基礎的解析(稲垣)、9) 皮膚ケラチノサイトからのケモカイン産生に及ぼすロイコトリエンの作用と痒みとの関連についての研究(浜崎)、10) アトピー性皮膚炎の痒みのメカニズム—知覚神経線維の表皮内侵入と消退メカニズム—(高森)、11) アトピー性皮膚炎モデルマウスにおける表皮内神経線維侵入の組織学的解析(遠山)

(4) かゆみの新規治療法の開発

かゆみ抑制剤としての MEK1/2 阻害薬の可能性を検討する。

12) 各種モデルマウスを用いた掻き行動・表皮内神経伸長に対する MEK1/2 阻害薬の抑制効果に関する研究(古江、野瀬)

(倫理面への配慮)

本研究の過程で取り扱った個人情報については、漏洩することのないように主任研究者が責任を持って保護する。

#### C. 結果

(1) ホームページ「かゆみをやっつけよう」の作成(古江)

以下の項目立てを中心にホームページを作成した。  
\*かゆみはなぜ起こるの? \*かゆいのはどんな時? \*どうして掻いちゃだめなの? \*あなたのかゆみは何点? \*かゆみをやっつけよう(乾燥と保湿) \*かゆみをや

つつけよう（皮膚炎の治療） \*かゆみをや  
つつけよう（かゆみ止めの飲み薬） \*かゆみを  
やつつけよう（乾燥防止） \*かゆみをやつ  
つけよう（身の回りの工夫） \*かゆみをやつ  
つけよう（掻き傷防止）

2008年1月14日現在、28108件のアクセスを得ており、利用者アンケートでは好評であった。一方、痒みに対する具体的なわかりやすい対処法の解説サイトを継続的に充実させていくことが利用者の希望であることもわかった。

## （2）かゆみの臨床的解析

1) 痒みの臨床的評価と制御（佐々木）小児患者とその家族に対して、どういふときにかゆみを感じやすいか、あるいはどのような対処法が有効であるかを質問形式のアンケートにより調査した。現在までの結果では、手首に装着する体動計を用いて夜間の搔爬行動量は測定しているが臨床的重症度と相関関係を示す傾向がみられるかどうかについては、期間が不十分であり結論が出ていない。しかしながら、搔爬行動を量的に捉えることができるので、小児患者のかゆみを客観的に評価するには適した方法であると考えられる。かゆみのアンケート調査結果からは多くの患者は共通して入浴後、夜間に痒痒感を強く感じたり、またつまらないときやストレスでかゆみを感じやすいこともわかった。家庭的な対処法としては、外用薬を塗布すること、患部をたたくことや冷やすことが有効と考えている養育者が多い傾向がみられた。

最後に、搔痒感を増強させる合併症であるところの伝染性軟属腫の治療については、10%グリコール酸溶液を用いて、0歳以上～15歳未満の20例を対象に8週間にわたって効果を検討した結果、半数以上が有効～治癒した。

2) 抗ヒスタミン薬の有効性に関する臨床研究-かゆみに関する広がり、程度、日常生活における支障-(中村) 抗ヒスタミン薬の有効性を検討するためにAD患者に対して1週間内服薬を服用した後、搔痒の強さの程度、広がり、時間の変化、日常生活の変化について10段階評価を用いて解析した。その結果、そう痒の強さの程度、そう痒を感じる時間、仕事・勉強などの日常生活の妨げなどに関していずれも減少傾向を示した。また、1年間の内服薬、外用薬の使用量を検討した結果、抗ヒスタミン内服薬は、重症群、中等症、軽症、軽微で有意に多く、軽微群の使用量は軽症、中等症と比較して

少量であった。軽症群の皮膚症状の改善が顕著に認められた。

3) アトピー性皮膚炎における痒みの制御機構の解析と診療現場における痒み対策指導に関する研究(秀) 鉄フタロシアニン染色加工した繊維で作製した下着は夏期に着用すると痒みの自覚と皮膚症状のスコアが改善することが示されているが、今回は①無処理の下着、②カチオン化した繊維による下着、③緑色の着色を施した繊維による下着、④鉄フタロシアニン染色加工繊維による下着の4種類をランダムに着用させ、痒みと皮膚症状に対する効果を評価した。その結果、緑色の③と④で痒み軽減効果が得られ、色調によるプラセボ効果と考えられた。また *in vitro* で汗のヒスタミン遊離活性を吸着する成分を含有するスプレー製剤と湯上がり製剤による痒みと皮膚疹に対する効果を検討したところ、一部の症例で有効性が認められた。いずれの製品も、症例を選べばある程度の有用性が見込まれるものと思われた。

4) 成人アトピー性皮膚炎における抗アレルギー薬のかゆみに対する効果に関する研究(相馬) 抗アレルギー薬が搔痒性皮膚疾患患者のQOLを改善させる効果があるかどうかを調べるため、DLQI (Dermatology Life Quality Index) を用いた患者アンケート調査を行った。エバスタチンを4週間投与し、投与前後のQOLを比較したところ、すべての下位尺度において有意な改善がみられた。試験開始前および試験中に外用ステロイドの種類と量に変更がなかった例においても、有意にQOLが改善していたことから、エバスタチン自体にQOL改善効果があるものと思われた。

5) 光線治療の臨床的評価に関する研究(佐伯) 光線治療の臨床的評価に関する研究では、難治性のAD患者を対象にnarrow-band UVB療法を行っており、皮膚症状や搔痒の程度、QOLの改善に有用である可能性が示唆された。実験動物を用いた基礎実験では、CTACK/CCL27を過剰発現させたtransgenic (Tg) マウスを作成した。CTACK-Tg マウスでは皮膚炎の自然発症はみられなかったため、接触過敏反応(CHS)の実験を行った。その際、Th1型反応の感作物質としてoxazolone (OX) を、Th2型反応の感作物質としてFITCを用いた。また、単回惹起のacute CHSと反復惹起のchronic CHSの両者を行った(chronic CHSではTh2型反応にshiftすることが知られている)。その結果、FITC chronic

CHSの実験でのみ、TgマウスとNon-Tgマウスで耳介腫脹に有意差がみられた。CTACKはそれのみでは炎症を引き起こさないが、一旦炎症が起こると、局所にCCR10陽性のT細胞を遊走させ、炎症を増強すると考えられた。その際、肥満細胞数、CCR4陽性細胞数の増加、耳介皮膚のIL-4 mRNA発現の増強、末梢血中IgE濃度の上昇といった、Th2型の炎症反応の増強が認められた。6) アトピー性皮膚炎患者のQOL尺度の開発研究(大矢)、日本のアトピー性皮膚炎患者に特異的な健康関連QOL尺度の開発を目的とし、本研究の平成17年度と平成18年度に収集したデータの解析を行い成人版(16歳以上に適応)は9項目から成る尺度JADQOLを作成した。小児版は別の手法により解析中である。JADQOLは4因子9項目からなるQOL質問票で、高い内的信頼性と因子妥当性を示した。その他の信頼性および妥当性については平成19年度にリクルートした別集団にてデータを収集し標準化を試みている。国外で開発された皮膚疾患特異的QOL尺度であるDLQIおよびSKINDEX16との比較では、JADQOLが網羅する4因子(1.生活活動への影響、2.服薬の負担、3.痒みによる障害、4.将来への不安)のうち、DLQIは第1因子と第3因子および第2因子の一部をカバーし、SKINDEX16は第1因子と第3因子および第4因子の一部をカバーしていることが判明した。JADQOLは最も少ない質問項目でより広範囲のアトピー性皮膚炎患者のQOL因子を網羅する尺度である。7) アトピー性皮膚炎の症状の制御および治療法の普及に関する研究(浜崎)全国の都道府県から比較的都市部と考えられる県と比較的農村部と考えられる県を選択して同じ調査票をもちいて再度解析をおこなった。その結果は、予備調査とほぼ同様で、搔痒の増悪因子として小児科医は日焼け、皮膚の感染、食物が重要と考えており、皮膚科医は親子のストレスを重視していることが判明した。搔痒に対する支持療法の考え方の差は大きいとはいえないが、たとえば、ストレスに関して皮膚科医は搔痒に大きな影響を与えていると考えているが小児科医の認識はそれに比較すると低いように、意見が分かれたものもあり、今後検討すべき課題といえる。

### (3) かゆみの基礎的な解析

8) 動物モデルを用いた痒みの基礎的解析(稲垣) histamine H1受容体欠損(H1R-KO)マウス頸背部皮膚への dinitrofluorobenzene

(DNFB) 反復塗布、あるいは histamine および compound 48/80 の注射によって誘発される搔破行動に關与する histamine 受容体について解析した。DNFB 反復塗布によって誘発される搔破行動の頻度は H1R-KO マウスと野生型マウスとの間で差異はなく、histamine および compound 48/80 によって誘発される搔破行動は H1R-KO マウスでわずかに減少した。また、H1R-KO マウスに histamine を注射して誘発される搔破行動は histamine H4 受容体遮断薬によって抑制された。したがって、重要な搔痒誘発物質である histamine は H1 受容体に加え、H4 受容体を介しても搔痒を誘発するものと推定される。

tacrolimus (FK506) と同様にカルシニューリンを阻害する cyclosporine A (CyA) の DNFB 反復塗布によるマウス耳殻腫脹および搔破行動に及ぼす影響を検討した。CyA の経口投与は FK506 と同様に、10 日間の連日投与、直前の単回投与のいずれによっても搔破行動を強く抑制した。また、CyA は直前の単回投与によって誘発 6 時間後の耳殻腫脹を強く抑制した。さらに CyA および FK506 は、神経線維の退縮に關わる semaphorin 3A (sema3A) の炎症部位表皮における発現を増強した。両薬物がマウス搔破行動を強く抑制することから、共通の機序が關わっている可能性が示唆される。また、FK506 は表皮内への神経線維の侵入を抑制するが、これに sema3A 発現の増強が關与する可能性が推定される。さらに、sema3A 発現を増強する CyA にも表皮内への神経線維侵入を抑制する効果が期待できるものと推定される。

9) 皮膚ケラチノサイトのケモカイン産生におけるロイコトリエンの關与についての研究(浜崎) 皮膚におけるかゆみのメディエーターとして、アラキドン酸の代謝物であるロイコトリエンLTB4やプロスタグランディンPGD2が報告されている。本研究では、皮膚ケラチノサイトがこれらのソースとなりうるのかについて、アラキドン酸カスケードに關与する酵素群の発現について検討した。Normal human keratinocytes (NHEK) にconstitutiveなmRNA発現を認めたものは以下のとおりである: cPLA2, LTA4H, LTC4S, PHS-1, PHS-2, L-PGDS, cPGES, mPGES。さらにNHEKをIL-13(50ng/ml)またはsubstance P(1 microM)で24時間培養したときにmRNA発現に変化のあったものは以下のとおりである: TXA2S, L-PGDS, LTC4S, TXA2S



はIL-13またはsubstance PによりmRNA発現が誘導された。L-PGDSおよびLTC4SのmRNA発現はIL-13またはsubstance Pにより抑制された。

10) アトピー性皮膚炎の痒みのメカニズム—知覚神経線維の表皮内侵入と消退メカニズム—(高森) ボイデンチャンバーを用いた後根神経節細胞培養系により、神経線維の基底膜侵入メカニズムの解析を行った。その結果、NGFが後根神経節細胞に作用し、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) の発現誘導及び神経線維先端からのMMP放出を惹起することで、基底膜を局所的に破壊し、神経線維の表皮内侵入を可能にすることが示唆された。

11) アトピー性皮膚炎モデルマウスにおける表皮の肥厚及び表皮内神経線維侵入の機序におけるP75の役割について(遠山) 炎症側表皮内に侵入した感覚神経末梢枝の投射元ニューロンである三叉神経節ニューロンにおける細胞内伝達経路を明らかにすることを目的として逆行性トレーサーを用いた免疫組織学的な解析を行った。その結果、ピクリルクロライド(PC)処理したマウスの耳の皮膚に逆行性トレーサーであるフルオロゴールド(FG)を注入することにより標識された小型の三叉神経節ニューロンがサブスタンスP(SP)とp75を発現していることを明らかにした。また炎症刺激により、FG標識された小型の三叉神経節ニューロンにおいてp75の発現が増強することを明らかにした。これらの結果は、炎症により発現増強したNGFが耳の表皮に投射しているSPを含有する小型三叉神経節ニューロンの神経線維上に発現増強したp75を介して作用していることを示唆するものである。

#### (4) かゆみの新規治療法の開発

12) CX659S 慢性皮膚炎において表皮内神経伸長抑制を介して搔破行動を抑制出来るのではないかと仮説を立て、抗炎症効果が確認されているMEK1/2阻害薬のひとつ(CX659S)を用いて、その抗炎症作用やin vivoでの神経伸長抑制効果を既存の皮膚炎治療薬であるタクロリムス(FK506)や副腎皮質ステロイド(ベタメサゾン)と比較した。CX659SとFK506においてサブスタンスP陽性知覚神経の表皮内伸長を有意に抑制したにもかかわらず、搔破行動を抑制したのはFK506のみであった。さらに搔破行動と、1) 耳介腫脹、2) 炎症・肥満細胞数、3) 肥満細胞脱顆粒率、4) 表皮内(総・知覚)神経長との相関解析を行ったが、肥満細

胞脱顆粒率と耳介腫脹のみが搔破行動と中程度の相関を示した。

#### D. 考察と結論

研究班の基礎的・臨床的成果をもとに、患者や保護者に理解しやすい「アトピー性皮膚炎—かゆみをやっつけよう—」というホームページを作成した。臨床的には、抗ヒスタミン剤のかゆみ抑制効果、紫外線療法の効果、乳幼児のかゆみ評価や医師間の認識の違い、QOL評価などについて検討した。基礎的には、ステロイドやFK-506の外用が搔破行動を抑制し、表皮内神経線維の伸張(スプラウティング)がかゆみの一つのマーカーとなりうるが、そのすべてではないことが示された。さらに、この表皮内神経線維のスプラウティングにはnerve growth factor受容体p75、神経反発因子であるセマフォリン3Aの発現、そしてMEK/ERK細胞内シグナルが深く関与することを明らかにした。

#### E. 研究発表

##### 1 論文発表

Dainichi T, Ueda S, Furue M, Hashimoto T. By the grace of peeling: the brace function of the stratum corneum in the protection from photo-induced keratinocyte carcinogenesis. Arch Dermatol Res. 2007 Oct 26; [Epub ahead of print] PMID: 17962965 [PubMed - as supplied by publisher]

Kagimoto Y, Yamada H, Ishikawa T, Maeda N, Goshima F, Nishiyama Y, Furue M, Yoshikai Y. A regulatory role of interleukin 15 in wound healing and mucosal infection in mice. J Leukoc Biol. 2008 Jan;83(1):165-72. Epub 2007 Sep 28. PMID: 17906118 [PubMed - in process]

Furusyo N, Takeoka H, Toyoda K, Murata M, Maeda S, Ohnishi H, Fukiwake N, Uchi H, Furue M, Hayashi J. Thymus and activation regulated chemokines in children with atopic dermatitis: Kyushu University Ishigaki Atopic Dermatitis Study (KIDS). Eur J Dermatol. 2007 Sep-Oct;17(5):397-404. Epub 2007 Aug 2. PMID: 17673383 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Takeuchi S, Furue M.  
Dendritic cells: ontogeny. *Allergol Int.* 2007 Sep;56(3):215-23. Epub 2007 Aug 1. Review. PMID: 17646739 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Miyachi Y, Katayama I, Furue M.  
Suplatast/tacrolimus combination therapy for refractory facial erythema in adult patients with atopic dermatitis: a meta-analysis study. *Allergol Int.* 2007 Sep;56(3):269-75. Epub 2007 Jul 1. PMID: 17582208 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Saeki H, Iizuka H, Mori Y, Akasaka T, Takagi H, Kitajima Y, Oiso N, Kawada A, Tezuka T, Tanaka T, Hide M, Yamamoto S, Hirose Y, Kodama H, Urabe K, Furue M, Kasagi F, Morita E, Tsunemi Y, Tamaki K.  
Community validation of the U.K. diagnostic criteria for atopic dermatitis in Japanese elementary schoolchildren. *J Dermatol Sci.* 2007 Sep;47(3):227-31. Epub 2007 Jun 4. PMID: 17544635 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Fukiwake N, Moroi Y, Urabe K, Ishii N, Hashimoto T, Furue M.  
Detection of autoantibodies to desmoplakin in a patient with oral erythema multiforme. *Eur J Dermatol.* 2007 May-Jun;17(3):238-41. Epub 2007 May 4. PMID: 17478387 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Ogawa S, Uchi H, Fukagawa S, Takeuchi S, Nakahara T, Kato M, Kokuba H, Furue M.  
Development of atopic dermatitis-specific communication tools: Interview form and question and answer brochure. *J Dermatol.* 2007 Mar;34(3):164-71. PMID: 17291296 [PubMed - indexed for MEDLINE]

川島 眞、谷川原祐介、鈴木五男、原田正太郎、中川秀己、古江増隆、久木田 淳、中島光好、ロラタジンドライシロップの小児アトピー性

皮膚炎に対する第 I I I 相二重盲検比較試験—フマル酸ケトチフェンドライシロップに対する非劣性の検討—、*臨床医薬* 23:991-1016, 2007

大日輝記、古江増隆、室田浩之、片山一朗、神戸直智、宮地良樹、今福信一、寺尾 浩、Visual analogue scale (VAS) で評価したベシル酸ベポタスチンによる慢性蕁麻疹の治療効果 *皮膚の科学* 6:513-518, 2007

古江増隆、アトピー性皮膚炎とステロイド・タクロリムス、*MB Derma* 133:37-45, 2007

古江増隆、吉永健太郎、師井洋一、高原正和、内 博史、bFGF 製剤・フィブラストスプレーの全て—過去・現在・未来—、*新薬と臨床* 14:1924-1931, 2007

内 博史、吹譯紀子、柴田智子、古江増隆 ダイオキシシンと皮膚、アレルギーの臨床:938-944, 2007

古江増隆 わが国のガイドラインの国際的比較と特徴、アトピー性皮膚炎アレルギー・免疫 14:1558-1564, 2007

古江増隆、抗ヒスタミン薬のエビデンス・ガイドラインなどから、*Progress in Medicine*, 27:1807-1809, 2007

古江増隆、吹譯紀子、古庄憲浩、林純、アトピー性皮膚炎（治癒を考える）、アレルギー・免疫 14:1196-1201, 2007

Masutaka Furue  
Keynote Speech, “Long-term effects of polychlorinated biphenyls and dioxins in humans - Lessons from Yusho - “Environmental Pollution and Human Health -2007 Dioxin and Related Diseases International Conference, Chung Yuan Christian University, Taiwan, Aug. 3 to 4, 2007

古江増隆、ステロイド外用薬の選び方と寛解導入期（増悪期）における使い方、斎藤博久、大

- 矢幸弘編集、アトピー性皮膚炎、診断と治療社、40-45 ページ、2007
- 古江増隆、蕁麻疹はアトピー性皮膚炎の一部か？秀道弘、宮地良樹編集、じんましん最前線、メディカルレビュー社、66-69 ページ、2007
- 古江増隆、アトピー性皮膚炎、宮本昭正監修、臨床アレルギー学、南江堂、374-385 ページ、2007
- 上ノ土武、柴田智子、古江増隆、油症・ダイオキシンと皮膚障害、日本臨床皮膚医学会雑誌 24 : 211-214, 2007
- 古江増隆、小児アトピー性皮膚炎への 0.03% タクロリムス軟膏の治療、小児科臨床 60:1239-1244, 2007
- 古江増隆、思春期・成人期アトピー性皮膚炎。片山一朗、古川福実編集、目で見えるアレルギー性皮膚疾患、南山堂、319-324 ページ、2007
- 古江増隆、ステロイド軟膏の標準的な使い分け、日本薬剤師会雑誌 59:801-806, 2007
- 城戸真紀子、古江増隆、アトピー性皮膚炎、太田健、奈良信雄編集、今日の診断基準、南江堂、807-810 ページ、2007
- 古江増隆、アトピー性皮膚炎、高久史磨、水島裕監修、今日の処方(第4版)、南江堂、745-749 ページ、2007
- 古江増隆、アトピー性皮膚炎、Medical Practice 24 : 452-459, 2007
- 古江増隆、アトピー性皮膚炎治療におけるステロイド外用剤の歴史 Topics in Atopy 6:22-25, 2007
- 古江増隆、アトピー性皮膚炎、からだの科学 252、山本一彦編、日本評論社、55-60 ページ、2007
- 古江増隆、川島眞、古川福実、飯塚一、伊藤雅章、中川秀己、塩原哲夫、島田眞路、瀧川雅浩、竹原和彦、宮路良樹、片山一朗、岩月啓氏、橋本公二  
アトピー性皮膚炎の経時的推移に関するアンケート調査研究  
臨床皮膚科 61:286-295, 2007
- 古江増隆 アトピー性皮膚炎  
JOHNS 23 : 535-537, 2007
- 古江増隆 アトピー性皮膚炎診療ガイドライン利用の為のガイド  
Kyushu Kyohkai News 11:2, 2007(1月号)
- Makiko Kido, Satoshi Takeuchi, Sayaka Hayashida, Masutaka Furue  
CX659S, a MEK1/2 inhibitor, diminishes epidermal nerve elongation in chronic dermatitis. 68th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, May 9-12, 2007, Los Angeles, CA, USA
- 第17回 国際痒みシンポジウム  
(2007年9月15日 東京)
- Makiko Kido, Satoshi Takeuchi, Sayaka Hayashida and Masutaka Furue  
Skin inflammation, rather than epidermal nerve elongation, correlates with itch and/or scratching in chronic dermatitis.
- Tominaga M, Ogawa H, Takamori K. Decreased production of semaphorin 3A in the lesional skin of atopic dermatitis. Br J Dermatol. 2008, in press.
- Sekigawa I, Kaneda K, Kaneko H, Takasaki Y, Takamori K, Ogawa H. Detection of serum IgE class anti-SSA antibodies in mothers with foetal loss. Rheumatol Int. 2008, in press.
- Yoshizaki F, Nakayama H, Iwahara C, Takamori K, Ogawa H, Iwabuchi K. Role of glycosphingolipid-enriched microdomains in innate immunity: Microdomain-dependent phagocytic cell functions. Biochim Biophys Acta. 2008, in press.
- Nakayama H, Yoshizaki F, Prinetti A, Sonnino S, Mauri L, Takamori K, Ogawa H, Iwabuchi K.

- Lyn-coupled LacCer-enriched lipid rafts are required for CD11b/CD18-mediated neutrophil phagocytosis of nonopsonized microorganisms. *J Leukoc Biol.* 2008, in press.
- Iwabuchi K, Prinetti A, Sonnino S, Mauri L, Kobayashi T, Ishii K, Kaga N, Murayama K, Kurihara H, Nakayama H, Yoshizaki F, Takamori K, Ogawa H, Nagaoka I. Involvement of very long fatty acid-containing lactosylceramide in lactosylceramide-mediated superoxide generation and migration in neutrophils. *Glycoconj J.* 2008, in press.
- Tominaga M, Takamori K. Involvement of keratinocyte-derived semaphorin 3A in epidermal innervation of atopic dermatitis. 5<sup>th</sup> International Investigative Dermatology (IID), Kyoto, Japan, May 14-17 2008
- Tominaga M, Ozawa S, Ogawa H, Takamori K. A hypothetical mechanism of intraepidermal neurite formation in NC/Nga mice with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 46, 199-210, 2007
- Tominaga M, Ogawa H, Takamori K. Possible roles of epidermal opioid systems in pruritus of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 127, 2228-35, 2007
- Tominaga M, Ozawa S, Tengara S, Ogawa H, Takamori K. Intraepidermal nerve fibers increase in dry skin of acetone-treated mice. *J Dermatol Sci.* 48, 103-111, 2007
- Kondo Y, Hiruma M, Matsushita A, Matsuba S, Nishimura K, Takamori K. Cutaneous phaeohyphomycosis caused by *Veronaea botryosa* observed as sclerotic cells in tissue. *Int J Dermatol.* 46, 625-7, 2007
- Inui A, Ogasawara H, Naito T, Sekigawa I, Takasaki Y, Hayashida Y, Takamori K, Ogawa H. Estrogen receptor expression by peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 26, 1675-8, 2007
- Yanagida M, Nakayama H, Yoshizaki F, Fujimura T, Takamori K, Ogawa H, Iwabuchi K. Proteomic analysis of plasma membrane lipid rafts of HL-60 cells. *Proteomics.* 7, 2398-409, 2007
- Fan L, Sonoda S, Watanabe M, Tsujikawa H, Okada T, Nishimura K, Takamori K, Ogawa H, Inada E, Kugimiya T. Effects of nitrous oxide and isoflurane on the L-type calcium current of rabbit ventricular myocytes and their modulation by beta-adrenoceptor stimulation. *Masui.* 56, 386-94, 2007
- Yoshitake H, Takahashi M, Ishikawa H, Nojima M, Iwanari H, Watanabe A, Aburatani H, Yoshida K, Ishi K, Takamori K, Ogawa H, Hamakubo T, Kodama T, Araki Y. Aldo-keto reductase family 1, member B10 in uterine carcinomas: a potential risk factor of recurrence after surgical therapy in cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 17, 1300-6, 2007
- Tsukamoto H, Takizawa T, Takamori K, Ogawa H, Araki Y. Genomic organization and structure of the 5'-flanking region of the TEX101 gene: alternative promoter usage and splicing generate transcript variants with distinct 5'-untranslated region. *Mol Reprod Dev.* 74, 154-62, 2007
- Ikeda K, Yukihiro Hiraoka B, Iwai H, Matsumoto T, Mineki R, Taka H, Takamori K, Ogawa H, Yamakura F. Detection of 6-nitrotryptophan in proteins by Western blot analysis and its application for peroxynitrite-treated PC12 cells. *Nitric Oxide.* 16, 18-28, 2007
- Tominaga M, Takamori K. Possible roles of epidermal opioid systems in pruritus of atopic dermatitis. 4<sup>th</sup> International Workshop for the Study of Itch, San

Francisco, California, USA, September 9-11, 2007

Takamori K, Tominaga M. Involvement of keratinocyte-derived semaphorin 3A in epidermal innervation of atopic dermatitis. 4<sup>th</sup> International Workshop for the Study of Itch, San Francisco, California, USA, September 9-11, 2007

Tominaga M, Takamori K. Possible roles of epidermal opioid systems in pruritus of atopic dermatitis. 8<sup>th</sup> Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology, Yokohama, Japan, November 15-17 2007

富永光俊、小川秀興、高森建二. ヒト表皮における $\mu$ -opioid系の同定. 第32回日本研究皮膚科学会, 横浜, 2007年4月

スハンディ・テングラ、富永光俊、鎌野マヤ、種田研一、松葉祥一、高森建二. Phosphatidylglucoside (PtdGlc)は表皮角化細胞において発現している. 第32回日本研究皮膚科学会, 横浜, 2007年4月

富永光俊、高森建二. 掻痒性疾患の治療戦略. 第17回国際痒みシンポジウム, 大阪, 2007年9月

富永光俊、高森建二. アトピー性皮膚炎の痒みのメカニズムに関する研究—表皮内神経線維の制御機構—. 第37回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会, 名古屋, 2007年12月

相馬良直. ステロイド外用剤の使い方—正しい知識を持って上手に使おう. 日臨皮会誌, 24: 233-237, 2007.

相馬良直. ステロイド外用薬の副作用. 診断と治療, 95: 1621-1629, 2007

Kawakami T, Kawasaki K, Soma Y. Limited cutaneous systemic sclerosis associated with discoid lupus erythematosus in two Japanese patients with anticentromere antibodies. *Br J Dermatol*, 157: 1289-1291, 2007.

Kawakami T, Yamazaki M, Mizoguchi M, Soma Y. High titer of anti-phosphatidylserine-prothrombin complex in patients with cutaneous polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum*, 57: 1507-1513, 2007.

秀道広、鈴木秀規、田中稔彦. 汗に対するI型アレルギーとアトピー性皮膚炎. 発汗学 14(1): 18-22, 2007

秀道広. VII アトピー性皮膚炎 9. 汗. 目で見るアレルギー性皮膚疾患. 片山一朗、古川福実 編. pp346-348, 南山堂, 東京, 2007

秀道広、亀好良一、田中稔彦: アトピー性皮膚炎に対するシャワー浴の効果に関する調査. 広島医学 60 (12): 734-740, 2007

田中稔彦: 「アトピー性皮膚炎なのですが、下着などの衣類で注意すべきことは?」、QアンドAでわかるアレルギー疾患 Vol. 3 (6): 603-604, 2007

石井 香、田中稔彦、亀好良一、鈴木秀規、秀道広、汗抗原に対するアトピー性皮膚炎患者リンパ球のIL-4産生とCD4+CD25+T細胞の機能低下. 第19回日本アレルギー学会春季臨床大会、平成19年6月、横浜

Kagami S, Saeki H, Tsunemi Y, Nakamura K, Kuwano Y, Komine M, Nakayama T, Yoshie O, Tamaki K: CCL27 transgenic mice showed enhanced contact hypersensitivity reaction to Th2, but not Th1, stimuli. *Eur J Immunol*, in press.

Kagami S, Saeki H, Tsunemi Y, Nakamura K, Nakayama T, Yoshie O, Komine M, Tamaki K: CCL27 transgenic mice showed enhanced contact hypersensitivity reaction to repeated challenges with fluorescein isothiocyanate. 68th Annual Meeting of the SID, Los Angeles, May 9-12, 2007.

浜崎雄平: 小児の食物アレルギー 今日の治療指針2008 医学書院 東京 (pp1027-1029)

蕁麻疹・接触性皮膚炎・アトピー性皮膚炎・気管支喘息. : 免疫学コア講義 南山堂 東京 (pp222-225 2007)

西奈津子, 辻功介, 宮崎倫子, 人見知洋, 在津正文, 室英理子, 小林育子, 稲田成安, 山本修一, 市丸智浩, 浜崎雄平, : 皮膚における IL-4 の CysLT1 受容体発現に対する効果 第 19 回日本アレルギー学会 春期臨床大会 東京 2006. 5. 30-6. 1 アレルギー 56: 346, 2007, (横浜) 6. 10-6. 12

西奈津子, 稲田由紀子, 梁井啓輔, 辻功介, 宮崎倫子, 人見知洋, 在津正文, 室英理子, 稲田成安, 小林育子, 山本修一, 市丸智浩, 浜崎雄平: 皮膚 Keratinocyte における INF-gamma の IL-4 受容体発現に対する効果 第 57 回日本アレルギー学会 秋季学術大会 アレルギー 56: 1058 2007, (横浜) 11. 1-11. 3

Taniguchi M., Matsuzaki S., Tohyama M. P75 plays a key role in the induction of the sprouting of sensory nerve fibers in inflamed skin. J Invest Dermatol., 127(2007) 2062-5.

谷口 学, 松崎伸介, 遠山正彌. アトピー性皮膚炎モデルマウスにおける表皮の肥厚及び表皮内神経線維侵入の機序における p75 の役割について. 第 112 回 日本解剖学会総会 大阪 ポスター発表 平成 19 年 3 月 28 日 (水)

松崎伸介 谷口 学 遠山 正彌 アトピー性皮膚炎モデルマウスにおける表皮の肥厚及び表皮内神経線維侵入の機序における p75 の役割について 第 29 回 疼痛学会 東京 ポスター発表 平成 19 年 7 月 7 日 (土)

谷口 学, 松崎伸介, 遠山正彌. アトピー性皮膚炎モデルマウスにおける表皮の肥厚及び表皮内神経線維侵入の機序における p75 の役割について. 第 16 回国際痒みシンポジウム, 東京, 2006 年 11 月

稲垣直樹. タクロリムスのマウス搔破行動抑制作用機序の解析. 日本薬学会 第 127 年会, シンポジウム. 2007 年 3 月 28 日 (富山).

稲垣直樹. タクロリムスのマウス搔破行動抑制作用機序の解析. 第 106 回 日本皮膚科学会総会, ランチョンセミナー. 2007 年 4 月 21 日 (横浜).

山下弘高, 他. マウス搔破行動における内因性 opioid の役割. 第 17 回 国際痒みシンポジウム. 2007 年 9 月 15 日 (大阪).

浅井秀星, 他. マウス搔破行動における histamine 受容体の役割. 第 57 回 日本アレルギー学会 秋季学術大会. 2007 年 11 月 2 日 (横浜).

稲垣直樹. アトピー性皮膚炎の痒み-動物モデルでの検討. 第 44 回 日本小児アレルギー学会, シンポジウム. 2007 年 12 月 8 日 (名古屋).

大矢幸弘, 窪田泰夫, 星岡明, 細谷律子, 坂本なほ子, 小嶋なみ子, 宮崎晃子, 成田雅美 日本におけるアトピー性皮膚炎疾患特異的 QOL 評価尺度の開発 第 57 回日本アレルギー学会 秋季学術大会 2007. 11. 1 横浜

Yukihiro Ohya, Yasuo Kubota, Akira Hoshioka, Ritsuko Hosoya, Nahoko Sakamoto, Masami Narita, Akiko Miyazaki, Namiko Kojima Impact of atopic dermatitis on the quality of life in Japanese patients. World Allergy Congress 2007. 12. 5. Bangkok, Thailand.

中村晃一郎. 救急医療、即時型アレルギーへの対処。即時型アレルギーによる皮膚疾患。日本皮膚科学会雑誌、117(4)、548、2007。

中村晃一郎. アトピー性皮膚炎における薬物療法はどこまで可能か? 抗ヒスタミン内服療法について. アレルギー、56(3-4)、305、2007.

F. 知的財産権の出願・登録状況  
特許 発明の名称: 痒みの抑制剤 (CX659S) (出願中) 知覚神経の伸長を抑制することによる痒みの抑制剤、特にアトピー性皮膚炎における痒みの抑制剤。

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)  
分担研究報告書

アトピー性皮膚炎の痒みのメカニズムに関する研究  
－知覚神経線維の表皮内侵入と消退メカニズム－

分担研究者 高森建二 順天堂大学浦安病院 院長

研究協力者 富永光俊 (順天堂大学大学院医学研究科環境医学研究所)

研究要旨

アトピー性皮膚炎 (AD) の痒みは、一般に抗ヒスタミン薬に抵抗性を示す。この原因の1つとして、表皮内へ侵入した知覚神経線維が外部刺激によって直接活性化され、痒みが生じることが推定される。しかし、神経線維が表皮内へ侵入するためには、表皮－真皮境界部に位置する基底膜を何らかの方法で通過する必要がある。そこで、本研究ではボイデンチャンバーを用いたユニークな後根神経節細胞の培養系により、細胞外マトリックス (特に基底膜成分) を分解するマトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) に注目し、知覚神経線維の基底膜侵入メカニズムを解明する。

A. 研究目的

これまでヒスタミンが痒みの主たるメディエーターとして考えられていたため、痒み治療には抗ヒスタミン薬が使用されてきた。しかし、臨床的知見から抗ヒスタミン薬が奏功しない痒みがあることが知られ、最近では抗ヒスタミン薬抵抗性の痒みは難治性痒みと呼ばれている。この難治性痒みを呈する皮膚疾患には、AD、乾皮症、乾癬、結節性痒疹、腎疾患、胆汁うっ滞性肝障害などがあり、難治性痒みの抗ヒスタミン薬抵抗性の原因の1つに、知覚神経線維の表皮内侵入・伸長による痒み閾値の低下が挙げられる。

この表皮内神経線維侵入は、ケラチノサイトが産生する軸索ガイダンス分子 (nerve growth factor (NGF)、amphiregulin (AR)、gelatinase、semaphorin 3A (Sema3A) など) の量的バランスによって制御される。しかし、知覚神経線維が表皮内へ侵入するためには、表皮－真皮境界部に位置する基底膜を何らかの方法で通過する必要がある。そこで、本研究ではボイデンチャンバーを用いたユニークな神経細胞培養系により、細胞外マトリックス (特に基底膜成分) を分解するMMPs に注目し、知覚神経線維の基底膜侵入メカニズムを解明する。また、本研究の目標達成により、表皮内神経線維が関与する難治性痒みの詳細な分子メカニズムが明らかとなり、新たな痒み治療法の開発に貢献できる。

B. 研究方法

1. ラット後根神経節細胞を用いた基底膜侵入モデルの作製
  - A. 基底膜の *in vitro* モデルであるマトリゲルの中にラット後根神経節細胞を埋め、3次元培養を行った。この培養にはNGF単独、及びNGFとMMPインヒビター (GM6001) の両方を添加した培地を使用した。このGM6001は、MMP-1、-2、-3、-8、-9の活性を阻害する。培養24時間後、神経細胞を固定し、位相差顕微鏡を用いて神経線維の長さを観察した。
  - B. マトリゲルをボイデンチャンバーのメンブレン (pore size 0.4  $\mu\text{m}$ ) にコートし、その上にラット後根神経節細胞を撒いた。このボイデンチャンバーを24 well plateに置き、ボイデンチャンバー内の培地には0.1 ng/ml NGFを、well内の培地には10 ng/ml NGFを添加し、培養を行った。培養24時間後に神経細胞を固定し、ボイデンチャンバーのメンブレンを切り出し、マトリゲルを通過した神経線維を抗tau抗体で染色した。染色済みメンブレンは共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察した。さらに、この実験系でNGFとMMPインヒビター (GM6001) の両方を添加した培地を使用し、マトリゲルを通過する神経線維数が減少するかについて検討した。

## 2. ラット後根神経節細胞を用いた基底膜侵入に対するARの影響

これまでに我々は、NGFと同様に神経線維の伸長作用を持つARの発現がADモデルマウスの病変部において亢進していることを明らかにしている(Tominaga et al., J Dermatol Sci. 2007; 46: 199-210)。そこで、上述した実験1—A、BのNGFをARに変えることで、基底膜侵入に対するARの影響について検討した。

### C. 研究結果

#### 1. 後根神経節細胞を用いた基底膜侵入に対するNGFの影響

- A. 後根神経節細胞の3次元培養系では、コントロール (0.1 ng/ml NGF) と比較し、10 ng/ml NGF添加による後根神経節細胞の神経線維伸長が観察された。一方、GM6001添加は10 ng/ml NGFによる神経線維伸長を抑制した。
- B. ボイデンチャンバー培養系では、プレート内培地への10 ng/ml NGF添加は、コントロール (0.1 ng/ml NGF) と比較し、マトリゲルを通過する神経線維数を有意に増加させた。一方、GM6001添加は濃度依存的にNGF添加による神経線維のマトリゲル通過を有意に抑制した。

#### 2. 後根神経節細胞を用いた基底膜侵入に対するARの影響

- A. 後根神経節細胞の3次元培養系では、コントロール (0.1 ng/ml AR) と比較し、10 ng/ml AR添加による後根神経節細胞の神経線維伸長は認められなかった。
- B. ボイデンチャンバー培養系では、プレート内培地への10 ng/ml AR添加によるマトリゲル通過神経線維はほとんど認められなかった。

### D. 考察

本研究結果から、NGFは後根神経節細胞に作用し、MMPの発現誘導及び神経線維先端(成長円錐)からのMMP放出を惹起することで、基底膜を局所的に破壊し、神経線維の表皮内侵入を可能にすることが示唆された。一方、マトリゲル上で後根神経節細胞を培養すると、ARはNGFと同様に後根神経節細胞に対して神経伸長作用を示すが、本研究で用いた3次元培養系やボイデンチャンバー培養系では、ARによる神経伸長作用は観察されなかった。従って、ARは神経伸長作用を持っているが、NGFとは異なり、神経線維の基底膜侵入には関与しないことが示唆された。

### E. 結論

NGF誘導性MMPsが神経線維の先端から放出されることで、基底膜が局所的に崩壊し、AD、乾皮症などでの神経線維の基底膜侵入を可能にすることが示唆された。

### F. 研究発表

#### 1. 論文

Tominaga M, Ozawa S, Ogawa H, Takamori K. A hypothetical mechanism of intraepidermal neurite formation in NC/Nga mice with atopic dermatitis. J Dermatol Sci. 46, 199-210, 2007

Tominaga M, Ogawa H, Takamori K. Possible roles of epidermal opioid systems in pruritus of atopic dermatitis. J Invest Dermatol. 127, 2228-35, 2007

Tominaga M, Ozawa S, Tengara S, Ogawa H, Takamori K. Intraepidermal nerve fibers increase in dry skin of acetone-treated mice. J Dermatol Sci. 48, 103-111, 2007

Tominaga M, Ogawa H, Takamori K. Decreased production of semaphorin 3A in the lesional skin of atopic dermatitis. Br J Dermatol. 2008, in press.

#### 2. 学会発表

##### 国際学会

Tominaga M, Takamori K. Possible roles of epidermal opioid systems in pruritus of atopic dermatitis. 4<sup>th</sup> International Workshop for the Study of Itch, San Francisco, California, USA, September 9-11, 2007

Takamori K, Tominaga M. Involvement of keratinocyte-derived semaphorin 3A in epidermal innervation of atopic dermatitis. 4<sup>th</sup> International Workshop for the Study of Itch, San Francisco, California, USA, September 9-11, 2007

Tominaga M, Takamori K. Possible roles of epidermal opioid systems in pruritus of atopic dermatitis. 8<sup>th</sup> Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology, Yokohama, Japan, November 15-17 2007

Tominaga M, Takamori K. Involvement of keratinocyte-derived semaphorin 3A in epidermal innervation of atopic dermatitis. 5<sup>th</sup> International Investigative Dermatology (IID), Kyoto, Japan, May 14-17 2008



国内学会

富永光俊、小川秀興、高森建二. ヒト表皮における  
 $\kappa$ -opioid 系の同定. 第 32 回日本研究皮膚科学会, 横  
浜, 2007 年 4 月

スハンディ・テンガラ、富永光俊、鎌野マヤ、種田  
研一、松葉祥一、高森建二. Phosphatidylglucoside  
(PtdGlc)は表皮角化細胞において発現している. 第  
32 回日本研究皮膚科学会, 横浜, 2007 年 4 月

富永光俊、高森建二. 掻痒性疾患の治療戦略. 第 17  
回国際痒みシンポジウム, 大阪, 2007 年 9 月

富永光俊、高森建二. アトピー性皮膚炎の痒みのメ  
カニズムに関する研究－表皮内神経線維の制御機構

一. 第 37 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会, 名  
古屋, 2007 年 12 月

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

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）  
分担研究報告書

抗アレルギー薬のQOL改善効果に関する研究  
分担研究者 相馬良直（聖マリアンナ医科大学皮膚科教授）  
研究協力者 川上民裕（聖マリアンナ医科大学皮膚科准教授）

研究要旨 抗アレルギー薬が掻痒性皮膚疾患患者のQOLを改善させる効果があるかどうかを調べるため、DLQI (Dermatology Life Quality Index)を用いた患者アンケート調査を行った。エバスタチンを4週間投与し、投与前後のQOLを比較したところ、すべての下位尺度において有意な改善がみられた。試験開始前および試験中に外用ステロイドの種類と量に変更がなかった例においても、有意にQOLが改善していたことから、エバスタチン自体にQOL改善効果があるものと思われた。

### A. 研究目的

アトピー性皮膚炎の患者にとって、痒みはもっとも耐え難い症状の一つであり、その「生活の質」(Quality of Life, QOL)を低下させる主要要因である。抗アレルギー薬は様々な掻痒性皮膚疾患に対して、「かゆみ止め」として広く臨床の場で使用され、アトピー性皮膚炎のかゆみを軽減する効果があることが示されてきている。しかし、抗アレルギー薬が掻痒性皮膚疾患のQOLを改善させる効果があるかどうかについては十分に研究されていない。本研究は、抗アレルギー薬がQOLを改善させる効果があるかどうかを明らかにすることを目的として計画された。

### B. 研究方法

当科を受診した掻痒を有する16歳以上の皮膚疾患患者で、本試験の趣旨を説明し、同意が得られた患者を対象とした。エバスタチン10mgを1日1回4週間投与し、投与前後のQOLをDLQI (Dermatology Life Quality Index)を用いて調査した。効果判定に影響を及ぼすと思われる抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬の内服は禁止した。外用ステロイド薬の使用は、原則としてその種類および用法・用量を変更せず継続したが、やむを得ず変更の必要があると判断した場合には、薬剤名および用法・用量、変更の理由を調査票に記入した。試験開始時と終了時

に、掻痒と掻破痕の程度を5段階（高度、中等度、軽度、軽微、なし）で評価し、加えて患者自身によるVisual Analogue Scale (VAS)を用いた痒みの評価を行った。

（倫理面への配慮）

試験への参加を依頼する患者に対しては、以下の点について説明した文書を渡し、十分なインフォームド・コンセントの下に、文書による同意を得た患者のみをエントリーした。

- 1) 研究の目的と具体的方法
- 2) 予想される危険性

本研究で使用される薬剤はいずれも掻痒性皮膚疾患の治療に標準的に用いられるものであり、特別の危険性はないこと。

- 3) 自由意志による参加

研究に参加するか否かは患者の自由意志であり、参加を拒否しても不利益は被らないこと、またいつでも参加を取り止めることができること。

なお本試験は、聖マリアンナ医科大学臨床試験部会にて審査承認された（承認番号872）。

### C. 研究結果

41名より解析可能なデータが得られた。男性18名、女性23名、年齢 $52.8 \pm 22.5$ 歳。疾患名はアトピー性皮膚炎10例、他の湿疹皮膚炎26例などである。投与前後のQOLを比較すると、症状・感情、日常生活、レジャー、仕事・学校、人間関係、治療のすべての下位尺度において有

意な改善がみられた。試験開始前および試験中に外用ステロイドの種類と量に変更がなかった例が 23 例、症状の悪化などで外用ステロイドの種類や量をやむを得ず変更した例が 18 例であった。前者は外用ステロイドの併用効果が除外できる症例、後者は外用ステロイドの併用効果が除外できない症例と位置づけられる。後者ではレジャーを除く 5 つの下位尺度と全体において QOL の有意の改善が認められたのに対し、前者では全体と 1 つの下位尺度（症状・感情）のみに有意の改善が認められた。このように QOL の改善効果は後者が前者に勝り、外用ステロイドの効果はやはり大きいものと思われた。しかし前者においても、エバスチン投与前後で QOL の有意な改善が確認できたことは、エバスチンが QOL 改善効果を持つことを示唆していると思われた。痒みの VAS 値も投与前後で有意に改善した。投与前の VAS が 75/100 以上の症例が 22 例、75/100 未満の症例が 18 例であった。75/100 以上の症例では症状・感情、日常生活、レジャーの 3 つに有意の改善効果がみられ、75/100 未満の症例では症状・感情のみに有意の改善がみられた。すなわち、試験開始時の痒みが強い症例ほど、QOL の改善効果が著しかったと考えられた。

#### D. 考察

皮膚疾患においては、痒みなどの不快な症状を伴うだけでなく、外見上の問題や、外用薬使用などの治療の困難さなどの独特の問題があり、アトピー性皮膚炎、乾癬、ざ瘡、慢性蕁麻疹などにおいて、患者 QOL が大きく低下していることが報告されている。したがって、治療の有効性、妥当性を評価するに当たっては、QOL の改善効果があるかどうかの調査が欠かせなくなっている。

QOL の調査には疾患非特異的な「包括的 QOL 尺度」と、疾患や症状に特異的な「疾患（症状）特異的 QOL 尺度」があり、近年では疾患特異的尺度が、臨床試験の評価や日常診療にお

ける患者の QOL 評価に広く用いられるようになってきた。皮膚疾患における QOL 尺度として、国際的に広く用いられているものとして、DLQI、Skindex-29、Skindex-16 があげられる。そこで我々は、DLQI を用いて、掻痒性皮膚疾患に QOL に対する抗アレルギー薬の効果を見る試験を行った。

エバスチンの 4 週間連続投与により患者の QOL が改善することが示され、特に外用ステロイドの併用効果が除外できる症例においても QOL が有意に改善することが示されたことは、抗アレルギー薬の臨床的有用性を強く示唆する所見であると思われた。投与前の痒みが強い症例においてより顕著な QOL 改善効果がみられたことから、痒みが強い症例に対し抗アレルギー薬はより効果的であることが示された。

#### E. 結論

痒みのある皮膚疾患患者の治療において抗アレルギー薬は有用であり、特に痒みが強く QOL が低下している症例に対しては、積極的に投与することが推奨されると思われた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 相馬良直. ステロイド外用剤の使い方—正しい知識を持って上手に使う—. 日臨皮会誌, 24: 233-237, 2007.
- 2) 相馬良直. ステロイド外用薬の副作用. 診断と治療, 95: 1621-1629, 2007
- 3) Kawakami T, Kawasaki K, Soma Y. Limited cutaneous systemic sclerosis associated with discoid lupus erythematosus in two Japanese patients with anticentromere antibodies. Br J Dermatol, 157: 1289-1291, 2007.
- 4) Kawakami T, Yamazaki M, Mizoguchi M, Soma Y. High titer of anti-phosphatidylserine-prothrombin complex in patients with cutaneous polyarteritis nodosa.

Arthritis Rheum, 57: 1507-1513, 2007.

2. 学会発表

相馬良直. 抗ヒスタミン薬とかゆみ. 第17回国  
際痒みシンポジウム、2006年9月15日、大阪

G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし。