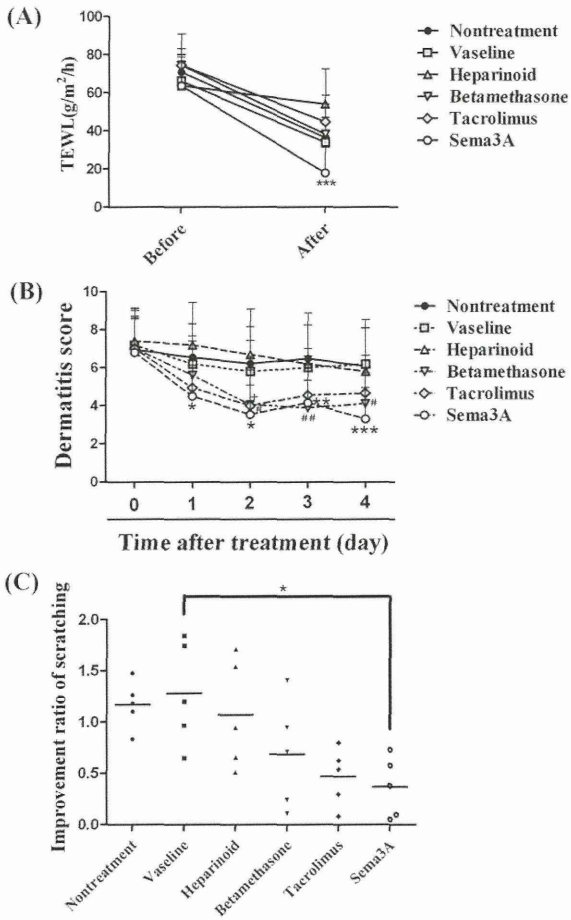


**Fig. 2.** Effects of topical Sema3A ointment on Dfb-treated NC/Nga mice. (A) TEWL was measured before and after treatments. In comparison with untreated mice, only Sema3A ointment-treated mice showed significant improvement. (B) Dermatitis score was significantly lower in Sema3A-treated than in control mice. All results in (A) and (B) are shown as means ± SD ($n = 13$) and compared by two-way ANOVA test. Betamethasone, $^{\#}P < 0.05$, $^{\#\#}P < 0.01$; tacrolimus, $^{*}P < 0.05$; Sema3A, $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$, $^{***}P < 0.001$ (*vs.* untreated mice at each time point). (C) Numbers of scratching behaviors were significantly lower in Sema3A ointment-treated than in control mice, and tended to be lower in betamethasone- and tacrolimus-treated than in untreated and control mice. Values are shown as means ± SD ($n = 5$) and compared by one-way ANOVA with Tukey's multiple comparison test. $^{*}P < 0.05$ (*vs.* control mice).

### 3.4. *Effects of Sema3A ointment on inflammatory cells and acanthosis*

We found that Dfb increased the numbers of cutaneous inflammatory cells, including CD4$^{+}$ T cells (Fig. 4A), mast cells (Fig. 4B) and eosinophils (Fig. 4C), histological changes not observed in normal skin (data not shown). Treatment with Sema3A ointment significantly decreased the numbers of CD4$^{+}$ T cells and eosinophils in lesional skin compared with untreated and vaseline-treated mice (Fig. 4A and C). Although Sema3A ointment slightly decreased the numbers of mast cells compared with control mice, this difference was not statistically significant (Fig. 4B). However, Sema3A ointment significantly improved acanthosis compared with control mice (Fig. 4D).

## 4. Discussion

Class 3 semaphorins, a family of secreted proteins, have been implicated in a variety of biological functions, and were originally identified as directors of axonal guidance during neural development. Sema3A is the first family member shown to cause growth cone collapse in neurons, *i.e.*, to function as a nerve repulsion factor [13]. Decreased Sema3A concentrations have been associated with epidermal hyperinnervation in patients and NC/Nga mice with AD, resulting in the initiation and/or enhancement of itching [4,14].

We have shown here that repeated application of Sema3A ointment significantly inhibited scratching behavior and improved dermatitis score in Dfb-treated NC/Nga mice compared with controls. Moreover, Sema3A ointment was more effective than betamethasone and tacrolimus in reducing these AD-like symptoms, whereas no improvements were observed in the emollient-treated groups. These findings suggest that topical application of Sema3A ointment improves the pathophysiology of AD.

Our immunohistochemical analyses showed that Sema3A ointment also reduced the numbers of PGP9.5$^{+}$ and SP$^{+}$ nerve fibers in the epidermis of Dfb-treated NC/Nga mice compared with controls. Increased epidermal nerve density is considered a cause of susceptibility to stimulation and sensitivity to itching in both humans and mice with AD [4,15], a finding supported by the use of NGF blockers in AD model mice [16,17]. In addition, SP is involved in neurogenic inflammation and/or enhancement of itch [2,3]. Since scratching induces the release of SP from cutaneous nerve fibers in mice [18], the ability of Sema3A ointment to reduce the number of SP$^{+}$ fibers in mice suggest that this ointment may have antipruritic and antiinflammatory effects in this AD model.

Mast cells, CD4$^{+}$ T cells and eosinophils have been shown to produce pruritogens and modulators of pruritus in individuals with AD [2–4], and these cells were found to induce allergic inflammation in AD. Increased numbers of eosinophils, mast cells and CD4$^{+}$ T cells have been observed in both humans and NC/Nga mice with AD [14,19,20]. We found that application of Sema3A ointment significantly decreased the Dfb-induced increases in the numbers of infiltrating eosinophils and CD4$^{+}$ T cells, as well as tending to decrease the number of mast cells. These observations suggest that Sema3A ointment affects not only sensory nerve fibers but also immune cells and other cells, such as endothelial cells and keratinocytes, because these cells express neuropilin (Nrp)-1, a co-receptor for Sema3A [21].

During pathological conditions such as wound repair and/or inflammation, Sema3A may suppress vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated angiogenesis while enhancing vascular permeability. Sema3A and VEGF share a common co-receptor, Nrp-1, providing a potential mechanism by which Sema3A may regulate VEGF-induced angiogenesis [22]. In addition, increased levels of VEGF have been observed in atopic skin [23]. We found that the numbers of immunoreactive vessels expressing platelet endothelial cell adhesion molecules were increased in the dermis of Dfb-treated mice, and that Sema3A ointment tended to reduce the number of these vessels compared with controls (Tominaga et al., unpublished observations).

VEGF also functions as a permeability factor [24]. Generally, vascular permeability is associated with pathological conditions such as inflammation, cancer and ischemic injury, resulting in the leakage of serum proteins and cells into surrounding tissues. Although we found that Sema3A does not act directly on immune cells [25,26], our findings suggest that Sema3A ointment may influence VEGF-induced microvessel outgrowth and vascular permeability, reducing the numbers of infiltrating cells in AD.

Small molecules (<500 Da) are thought to penetrate the normal skin barrier [27], whereas larger molecules, such as recombinant Sema3A, of molecular weight 113.5 kDa, would be unlikely to penetrate the skin barrier of Dfb-treated mice. Although we could not determine the depth of Sema3A penetration, we disrupted the skin barrier by treatment with SDS prior to application of Dfb ointment. Disruption of the skin barrier allowed molecules larger than 500 Da to penetrate [27]. Therefore, Sema3A molecules may

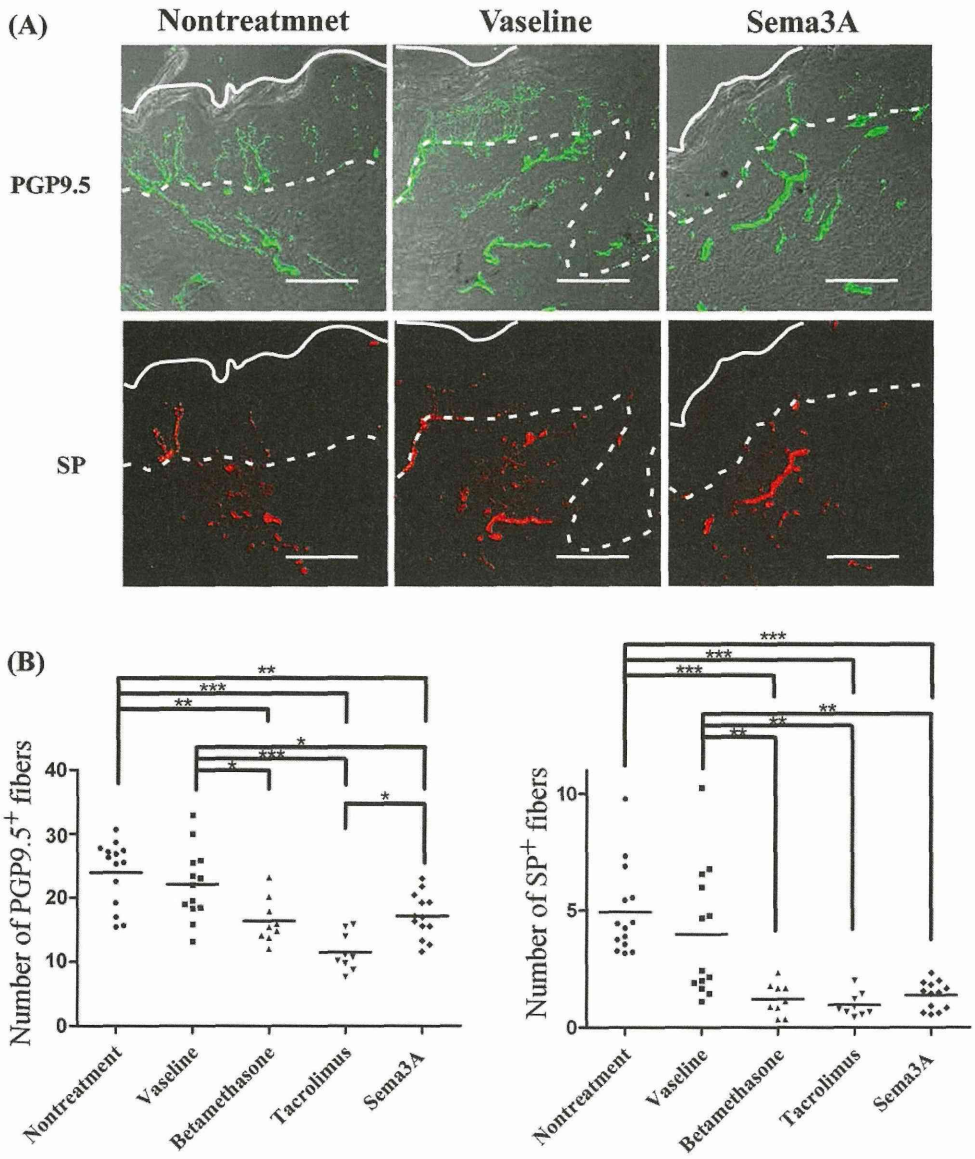


**Fig. 3.** Effects of topical Sema3A ointment on epidermal nerve densities in the lesional skin of Dfb-treated NC/Nga mice. (A) Immunolabeling with anti-PGP9.5 (green) and substance P (SP, red) antibodies of intraepidermal nerve fibers on lesional skin after application of Sema3A ointment or vaseline. Images of nerve fibers are superimposed on differential interference microscopic images. White and broken lines indicate the skin surface and the border between the epidermis and dermis (basement membrane), respectively. Scale bars, 100 μm. (B) Sema3A ointment reduced the numbers of PGP9.5- and SP-immunoreactive fibers in the epidermis of Dfb-treated NC/Nga mice compared with controls. Values are shown as means ± SD ($n$ = 9–14) and compared by one-way ANOVA with Tukey's multiple comparison tests. $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$, $^{***}P < 0.001$ (*vs.* control mice).

easily have penetrated into lesional skin, ameliorating AD-like symptoms. This finding is supported by our histological results, indicating that Sema3A is more effective on epidermal than on dermal events in AD.

We also found that treatment with Sema3A ointment resulted in a significant improvement in TEWL. The expression of tight junction and adherent junction molecules, such as zona occludens-1 and E-cadherin, was found to be decreased in the lesional skins of atopic NC/Nga mice [5], whereas overexpression of Sema3A increased the levels of E- and N-cadherin mRNA and protein in corneal epithelial cells [28]. Therefore, although we did not investigate the mechanisms of by which Sema3A regulates the expression of cell-cell junctional molecules in epidermal keratinocytes, this nerve repulsion molecule may be involved in skin barrier homeostasis. Moreover, we found that Sema3A ointment normalized acanthosis, which may be associated with the ability of Sema3A to regulate the migration of epidermal keratinocytes [29].

Intradermal injection of recombinant Sema3A into lesional skin has also been shown to alleviate scratching behavior and dermatitis in atopic NC/Nga mice [30]. Sema3A ointment was also effective on the skin barrier, an effect that may be associated with route of application. Therefore, Sema3A ointment may be useful in treating patients with AD.

## Acknowledgments

This work was supported by a Health Labour Sciences Research Grant for Research on Allergic Disease and Immunology from the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare, and by KAKENHI

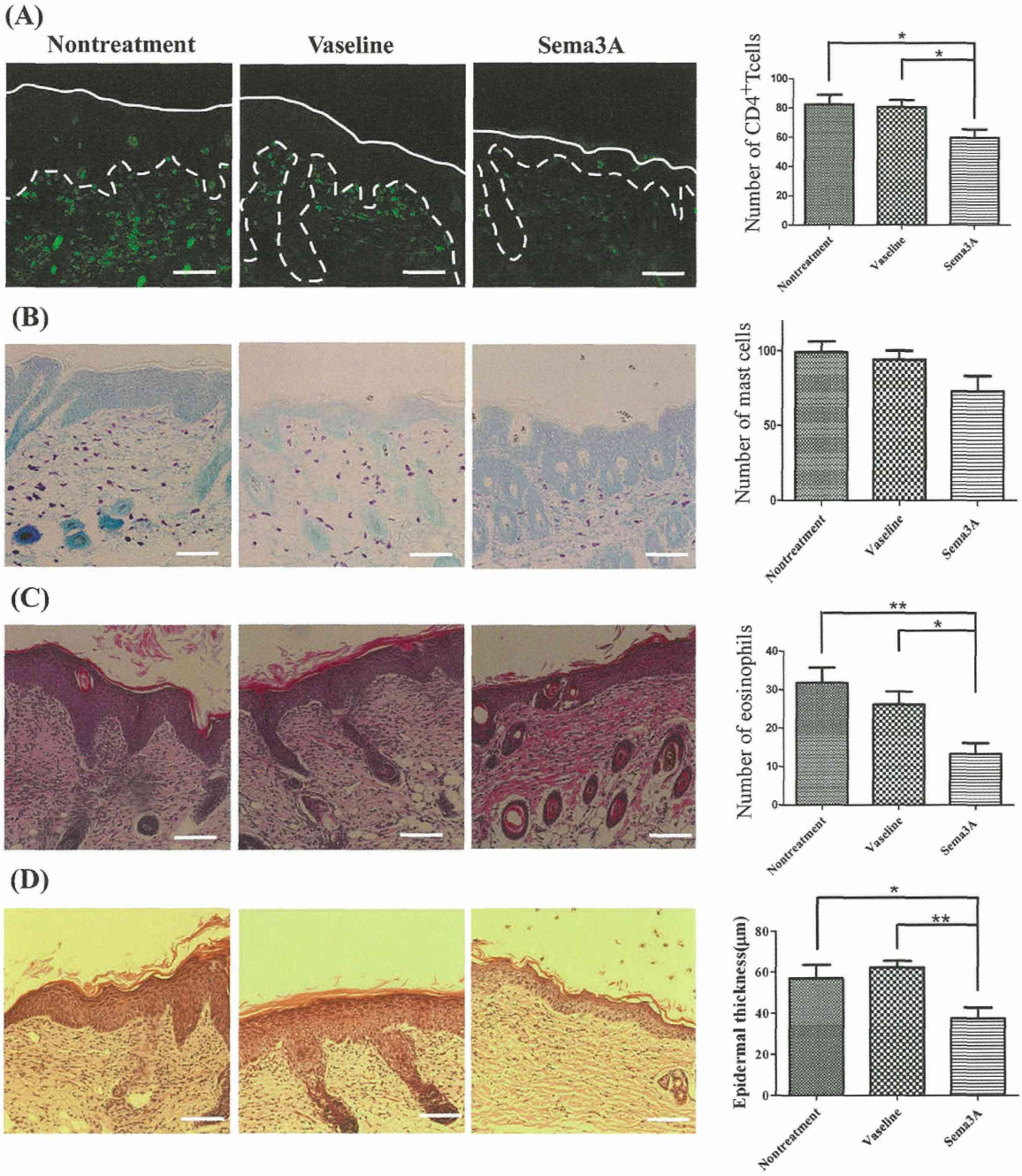


**Fig. 4.** Effects of topical Sema3A ointment on infiltrating immune cells and acanthosis in the lesional skin of Dfb-treated NC/Nga mice. (A) The number of $CD4^+$ T cells (green) was significantly lower in the lesional skin of mice treated with Sema3A ointment than in controls. White and broken lines indicate the skin surface and the border between the epidermis and dermis (basement membrane), respectively. $^*P < 0.05$. (B) Toluidine blue (TB) staining showing that the number of mast cells tended to be reduced in lesional skin treated with Sema3A ointment than in controls. (C) Direct fast scarlet 4BS (DFS) staining showing that the number of eosinophils was significantly lower in lesional skin treated with Sema3A ointment. $^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$. (D) Measurement of epidermal thickness in skin specimens of mice after staining with hematoxylin–eosin (HE). Sema3A ointment significantly decreased epidermal thickness compared with controls. Values are shown as means ± SD ($n = 9$). Scale bars, 100 μm. Groups were compared by one-way ANOVA with Tukey's multiple comparison tests. $^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$.

(20790818) and High-Tech Research Center Project for Private Universities: matching fund subsidy from MEXT.

## References

[1] Greaves MW. Itch in systemic disease: therapeutic options. Dermatol Ther 2005;18:323–7.
[2] Ikoma A, Steinhoff M, Stander S, Yosipovitch G, Schmelz M. The neurobiology of itch. Nat Rev Neurosci 2006;7:535–47.
[3] Paus R, Schmelz M, Biro T, Steinhoff M. Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy. J Clin Invest 2006;116:1174–86.
[4] Tominaga M, Takamori K. Recent advances in pathophysiological mechanisms of itch. Expert Rev Dermatol 2010;5:197–212.
[5] 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 2007;46:199–210.
[6] Tominaga M, Ozawa S, Tengara S, Ogawa H, Takamori K. Intraepidermal nerve fibers increase in dry skin of acetone-treated mice. J Dermatol Sci 2007;48:103–11.

[7] Tominaga M, Ogawa H, Takamori K. Decreased production of semaphorin 3A in the lesional skin of atopic dermatitis. Br J Dermatol 2008;158:842–4.
[8] Tang XQ, Tanelian DL, Smith GM. Semaphorin3A inhibits nerve growth factor-induced sprouting of nociceptive afferents in adult rat spinal cord. J Neurosci 2004;24:819–27.
[9] Dontchev VD, Letourneau PC. Nerve growth factor and semaphorin 3A signaling pathways interact in regulating sensory neuronal growth cone motility. J Neurosci 2002;22:6659–69.
[10] Yamamoto M, Haruna T, Yasui K, Takahashi H, Iduhara M, Takaki S, et al. A novel atopic dermatitis model induced by topical application with dermatophagoides farinae extract in NC/Nga mice. Allergol Int 2007;56:139–48.
[11] Suto H, Matsuda H, Mitsuishi K, Hira K, Uchida T, Unno T, et al. NC/Nga mice: a mouse model for atopic dermatitis. Int Arch Allergy Immunol 1999;120(Suppl. 1):70–5.
[12] Kuraishi Y, Nagasawa T, Hayashi K, Satoh M. Scratching behavior induced by pruritogenic but not algesiogenic agents in mice. Eur J Pharmacol 1995;275:229–33.
[13] Fujisawa H. Discovery of semaphorin receptors, neuropilin and plexin, and their functions in neural development. J Neurobiol 2004;59:24–33.
[14] Murota H, El-latif MA, Tamura T, Amano T, Katayama I. Olopatadine hydrochloride improves dermatitis score and inhibits scratch behavior in NC/Nga mice. Int Arch Allergy Immunol 2010;153:121–32.
[15] Akiyama T, Carstens MI, Carstens E. Enhanced scratching evoked by PAR-2 agonist and 5-HT but not histamine in a mouse model of chronic dry skin itch. Pain 2010;151:378–83.
[16] Takano N, Sakurai T, Kurachi M. Effects of anti-nerve growth factor antibody on symptoms in the NC/Nga mouse, an atopic dermatitis model. J Pharmacol Sci 2005;99:277–86.
[17] Takano N, Sakurai T, Ohashi Y, Kurachi M. Effects of high-affinity nerve growth factor receptor inhibitors on symptoms in the NC/Nga mouse atopic dermatitis model. Br J Dermatol 2007;156:241–6.
[18] Yamaoka J, Di ZH, Sun W, Kawana S. Changes in cutaneous sensory nerve fibers induced by skin-scratching in mice. J Dermatol Sci 2007;46:41–51.
[19] Yamanaka K, Mizutani H. The role of cytokines/chemokines in the pathogenesis of atopic dermatitis. Curr Probl Dermatol 2011;41:80–92.
[20] James EA, Kwok WW. Autoreactive CD4(+) T cells in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2011;128:100–1.
[21] Romeo PH, Lemarchandel V, Tordjman R. Neuropilin-1 in the immune system. Adv Exp Med Biol 2002;515:49–54.
[22] Gaur P, Bielenberg DR, Samuel S, Bose D, Zhou Y, Gray MJ, et al. Role of class 3 semaphorins and their receptors in tumor growth and angiogenesis. Clin Cancer Res 2009;15:6763–70.
[23] Zhang Y, Matsuo H, Morita E. Increased production of vascular endothelial growth factor in the lesions of atopic dermatitis. Arch Dermatol Res 2006;297:425–9.
[24] Bates DO. Vascular endothelial growth factors and vascular permeability. Cardiovasc Res 2010;87:262–71.
[25] Suzuki K, Kumanogoh A, Kikutani H. Semaphorins and their receptors in immune cell interactions. Nat Immunol 2008;9:17–23.
[26] Garcia F, Lepelletier Y, Smaniotto S, Hadj-Slimane R, Dardenne M, Hermine O, et al. Inhibitory effect of semaphorin-3A, a known axon guidance molecule, in the human thymocyte migration induced by CXCL12. J Leukoc Biol 2012;91:7–13.
[27] Bos JD, Meinardi MM. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. Exp Dermatol 2000;9:165–9.
[28] Ko JA, Mizuno Y, Yanai R, Chikama T, Sonoda KH. Expression of semaphorin 3A and its receptors during mouse corneal development. Biochem Biophys Res Commun 2010;403:305–9.
[29] Kurschat P, Bielenberg D, Rossignol-Tallandier M, Stahl A, Klagsbrun M. Neuron restrictive silencer factor NRSF/REST is a transcriptional repressor of neuropilin-1 and diminishes the ability of semaphorin 3A to inhibit keratinocyte migration. J Biol Chem 2006;281:2721–9.
[30] Yamaguchi J, Nakamura F, Aihara M, Yamashita N, Usui H, Hida T, et al. Semaphorin3A alleviates skin lesions and scratching behavior in NC/Nga mice, an atopic dermatitis model. J Invest Dermatol 2008;128:2842–9.

*MB Derma*, 190：60-65, 2012.

◆特集／皮膚科最新治療のすべて

# かゆみ：レミッチはアトピー性皮膚炎にも有効か

冨永光俊* 高森建二**

Key words：アトピー性皮膚炎(atopic dermatitis)，μ-オピオイド系(μ-opioid system)，κ-オピオイド系(κ-opioid system)，神経線維(nerve fiber)，表皮角化細胞(epidermal keratinocyte)

**Abstract** アトピー性皮膚炎(AD)のかゆみは，ヒスタミン$H_1$受容体拮抗薬が奏効しにくい．このかゆみの難治化の原因には，表皮内知覚神経の増生によるかゆみ過敏状態，ヒスタミン以外の起痒物質の関与が推定される．また，近年の透析患者を対象としたかゆみ研究により，かゆみの強い透析患者ほどμ-オピオイド系の発現量がκ-オピオイド系より相対的に優位であることが明らかとなり，中枢神経系において「μ-オピオイド系はかゆみを誘発し，κ-オピオイド系はかゆみを抑制する」ことが示唆されている．この概念は，胆汁うっ滞患者およびAD患者のかゆみ治療においても適応される可能性がある．本稿では，ADのかゆみにおける表皮オピオイド系の役割について概説し，2009年に「レミッチ®カプセル」として発売されたnalfurafine/TRK-820のADのかゆみに対する有効性について考察する．

## はじめに

アトピー性皮膚炎(AD)は，かゆみ(瘙痒)のある慢性の湿疹を主病変とする疾患であり，近年，患者数の急激な増加が世界的な問題となっている．本疾患は，遺伝的および環境的要因が複雑に絡み合った多因子性の疾患であり，かゆみが掻破を誘発し，掻破が皮疹を発症あるいは増悪させ，皮疹の悪化がさらにかゆみを増強するというかゆみと掻破の悪循環(itch-scratch-cycle)に陥る．加えて，その強い瘙痒感は患者のQOL(quality of life)を著しく低下させるため，かゆみ治療が患者の苦しみを軽減するとともに，皮膚炎治療にもつながる[1)2)]．

* Mitsutoshi TOMINAGA，〒279-0021 浦安市富岡2-1-1 順天堂大学大学院医学研究科環境医学研究所
Department of Neurobiology, Physiology and Behavior, University of California, Davis
** Kenji TAKAMORI，〒279-0021 浦安市富岡2-1-1 順天堂大学医学部附属浦安病院，院長

かゆみには，皮膚の表皮-真皮境界部に分布している知覚神経，特にC線維終末が，機械的，電気的，温熱刺激などの物理的刺激やヒスタミン，プロテアーゼ，サイトカインのような化学的刺激により活性化されることで生じるかゆみ(末梢性)と，オピオイドペプチド-オピオイド受容体が制御するかゆみ(中枢性，あるいは末梢性)がある[2)]．本稿では，後者のオピオイド系が制御するかゆみについて，透析患者およびAD患者のかゆみ研究の知見を中心に概説する．加えて，新たな止痒薬として注目されるレミッチ(κ-オピオイド受容体作動薬)のADのかゆみに対する有効性について議論する．

## 腎不全，肝疾患のかゆみ

### 1．腎不全におけるかゆみ

末期の腎不全患者のうち40～60%でかゆみが認められることが報告されている[3)]．透析患者を対象に行われた2005年のかゆみの統計調査では，尿毒症性瘙痒は42%の透析患者で発生すること

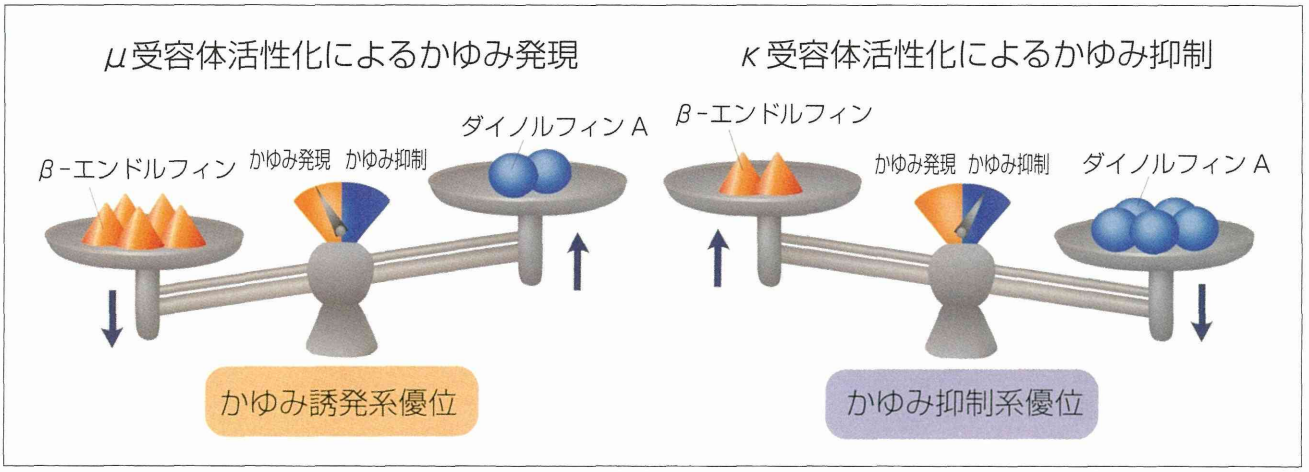


**図 1.** 内因性オピオイドによるかゆみ誘発系とかゆみ抑制
μ-オピオイド受容体の活性化はかゆみを誘発し，一方，κ-オピオイド受容体の活性化はかゆみを抑制する．

が報告された[3]．二次性副甲状腺機能亢進症，二価イオン異常，ヒスタミン，アレルギー性感作，皮膚マスト細胞の増加，鉄欠乏性貧血，神経障害およびこれらの併発が尿毒症性瘙痒の発現機序の仮説として考えられているが，その根底にある原因については不明のままである[3]．現状では，透析患者のかゆみに対して抗ヒスタミン薬，抗アレルギー薬などの止痒薬，外用副腎皮質ステロイド薬が使用され，ときおり，止痒効果を示すが，ほとんどの場合，これら治療薬は透析患者のかゆみに対し効果が低い．それゆえ，腎不全に由来するかゆみは難治性のかゆみであると考えられる[3]．

### 2．胆汁うっ滞におけるかゆみ

難治性かゆみは，肝疾患である胆汁うっ滞患者においても頻繁に認められる合併症である[3)4)]．原発性胆汁性肝硬変は，瘙痒によって特徴づけられた肝疾患であり，約80%の原発性胆汁性肝硬変患者がかゆみを伴うことが報告されている[4]．以前から，胆汁うっ滞の起痒原因として胆汁酸の関与が推測されていたが，血清中または皮膚の胆汁酸量とかゆみの強度との間に有意な相関性は認められなかった[4]．一方，胆汁酸結合レジンであるコレスチラミンは胆汁うっ滞患者のかゆみに対して有効性を示したが，高頻度の副作用が示された[3]．また，慢性胆汁うっ滞性肝疾患患者の血漿中ヒスタミン量は健常者に比べ有意に高値を示した[4]．しかし，多くの場合，抗ヒスタミン薬は胆汁うっ滞性瘙痒に対して奏効しないことが知られている．

このように，前述した腎不全患者のかゆみと同様に，胆汁うっ滞患者のかゆみ発現機序は不明であった．しかし，ここ数十年の研究で，内因性オピオイド系がかゆみの発現制御に関与することが明らかにされつつある．

## オピオイド系とかゆみ

痛みの強力な抑制薬としてモルヒネを用いるが，同時にモルヒネはかゆみも誘発する．そのかゆみの発現機序として，以前はモルヒネのマスト細胞からのヒスタミン遊離作用が考えられていた．しかし，モルヒネのかゆみがヒスタミンに特徴的なLewisの3重反応(発赤，紅斑，膨疹)を伴わないこと，モルヒネ誘発性かゆみに対して抗ヒスタミン薬が無効であること，モルヒネを動物の髄内に注入すると掻破行動を起こすこと，神経組織にオピオイド受容体が存在することから，モルヒネ誘発性のかゆみの本態は，中枢レベルでオピオイド系を介して惹起されるかゆみ発現であることが示唆された．

近年，μ-オピオイド系(β-エンドルフィン/μ-オピオイド受容体)とκ-オピオイド系(ダイノルフィンA/κ-オピオイド受容体)が中枢レベルでかゆみ発現を調節することが判明した．前述したモルヒネ誘発性かゆみは，モルヒネがμ-オピオイド受容体(μR)に作用することで誘発される．さらに，μR作動薬もかゆみを誘発する[2]．一方，μR拮抗薬(naloxone, naltrexone)およびκ-オピオイド受容体(κR)作動薬(nalfurafine/TRK-820：

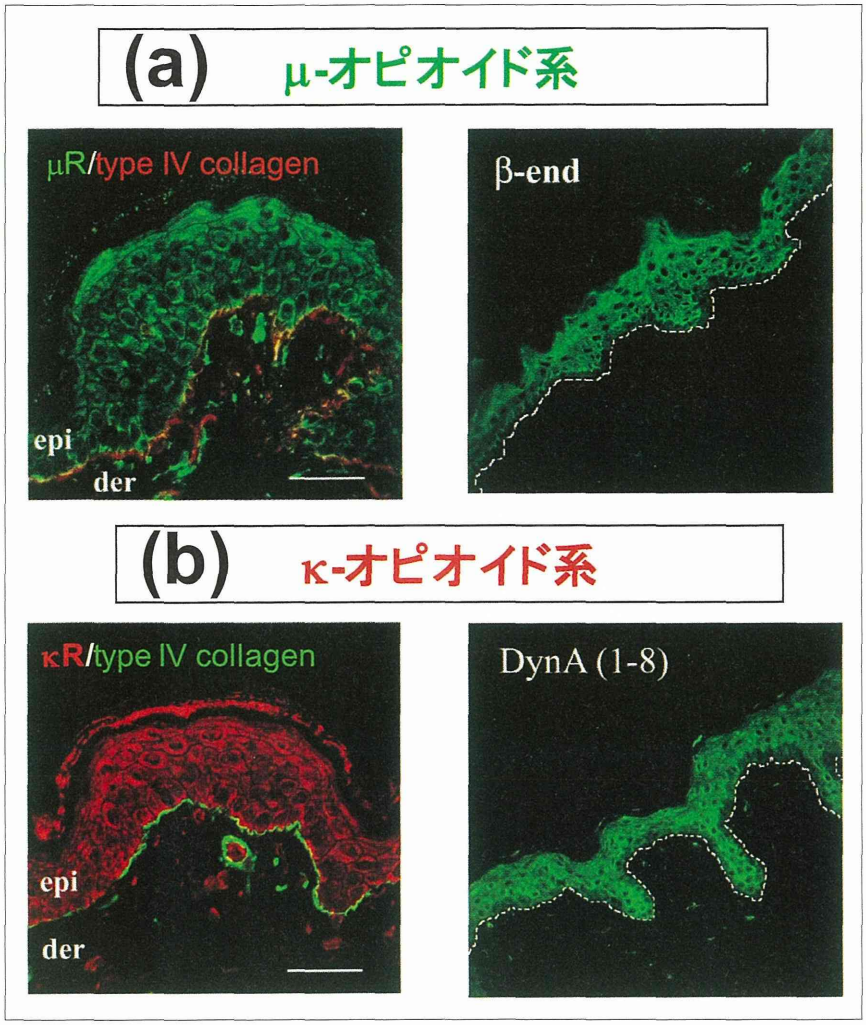


図 2.
健常皮膚における $\mu$ と $\kappa$-オピオイド系の発現分布
a：$\mu$-オピオイド系．健常皮膚の表皮角化細胞で $\mu$R（左図，緑色）とそのリガンドである $\beta$-エンドルフィン（$\beta$-end）（右図，緑色）の発現が確認された．$\beta$-end の発現は基底上層の表皮角化細胞で認められた．
b：$\kappa$-オピオイド系．$\kappa$R（左図，赤色）とダイノルフィン A（Dyn A）（右図，緑色）も健常皮膚の表皮角化細胞で発現することが確認された．Dyn A の発現は基底上層の表皮角化細胞で観察された．
Ⅳ型コラーゲン染色および点線は，表皮-真皮境界部（基底膜）を示す．（Scale bars ＝37.5 $\mu$m）

製品名レミッチ）は透析患者，胆汁うっ滞患者の瘙痒を抑制することが報告されている[5]．これらの研究から，$\mu$-オピオイド系はかゆみ誘発系で，$\kappa$-オピオイド系はかゆみ抑制系であることが示唆された（図 1）．また，透析患者の瘙痒に対するレミッチの止痒効果について第Ⅲ相試験が実施され，プラセボ対照群に比べ，レミッチ投与群では著明にかゆみが抑制された[6]．このようなレミッチの止痒効果は，将来的に胆汁うっ滞患者の瘙痒に対しても確認されるだろう．

## 表皮におけるオピオイド系

十年以上前に，表皮角化細胞が $\mu$R と $\beta$-エンドルフィンを発現することが報告された[7]．一方，これまで，ヒトの皮膚における $\kappa$-オピオイド系の存在は明確でなかった．ところが，2007 年に，我々はヒト表皮角化細胞が $\kappa$R とダイノルフィン A を発現することを発見した[8]（図 2）．これら知見は，神経系以外に，表皮角化細胞が末梢レベルでかゆみ発現に関与する可能性を強く示唆した．

## AD のかゆみと表皮オピオイド系

$\kappa$-オピオイド系に関する先行研究では，nalfurafine が $\kappa$R 拮抗薬である 5'-guanidinonaltrindole の皮下投与によって誘発されたマウスの掻破行動を抑制した[9]．さらに，抗マラリア薬の chloroquine を投与し，掻破行動を誘発したマウスに，末梢性 $\kappa$R 作動薬を投与すると，その掻破行動が有意に抑制された[10]．一方，$\mu$-オピオイド系に関する先行研究では，AD 患者の皮膚に $\mu$R 拮抗薬（naltrexone）を塗布すると，そのかゆみを抑制することが示された[11]．組織学的検討から，AD 患者の表皮オピオイド系（$\mu$，$\kappa$）の発現は，健常者と比較して，$\mu$R および $\beta$-エンドルフィンの発現は変化しないこと，一方で $\kappa$R およびダイノルフィン A の発現は AD 患者の表皮で低下することが

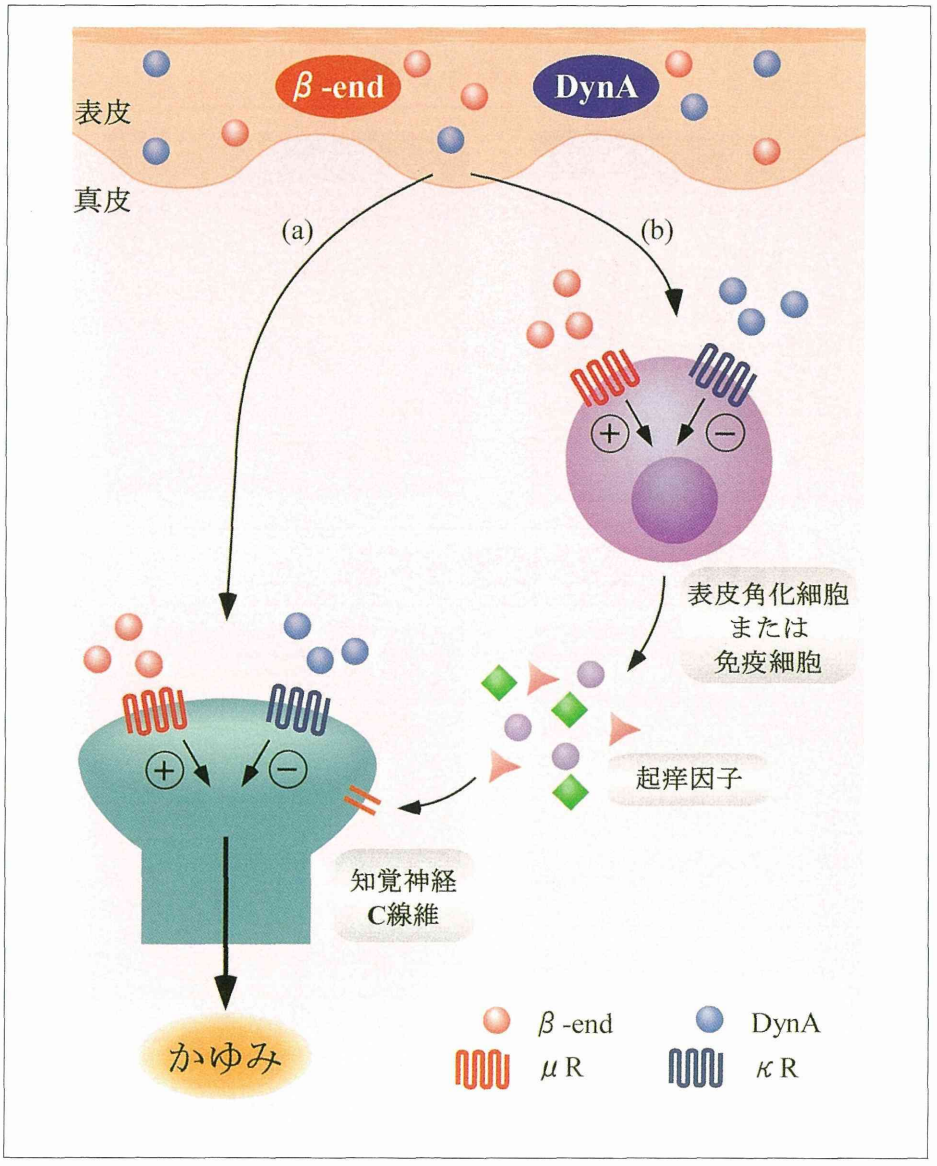


図 3.
表皮オピオイド系による AD のかゆみの制御モデル
a：表皮角化細胞から放出された β-エンドルフィン(β-end)およびダイノルフィン A(Dyn A)は知覚神経線維上の μR および κR に直接作用し，かゆみを制御する(直接経路).
b：μR の活性化は表皮角化細胞，または免疫細胞での炎症性サイトカインやかゆみメディエーターの産生を促進することでかゆみを誘発し，逆に κR の活性化はこれらの産生を抑制することで止痒する(間接経路).

明らかにされた．このかゆみ制御系バランスの破綻は，μ-オピオイド系が κ-オピオイド系より優位に機能するため，かゆみが誘発されると示唆されている[8]．加えて，紫外線療法の一つである PUVA(psoralen-ultraviolet A)療法を行った AD 患者の表皮で μR の発現低下とダイノルフィン A の発現増加が認められた．これは，PUVA 療法後の表皮では κ-オピオイド系が μ-オピオイド系より優位に機能するため，かゆみが抑制される可能性を示唆した[8]．以上のように，これらの知見は，オピオイド系が末梢レベルでかゆみ発現を制御する可能性を強く支持するものであった．

一方，これら受容体，リガンドの発現量は，透析患者の表皮では健常者と同等の発現量であった(冨永，高森ら，未発表)．また，興味深いことに，かゆみを呈する乾癬患者の μ および κ-オピオイド系の発現パターンは，AD 患者のそれと同様であった[12]．従って，透析患者のかゆみ発現には，AD，乾癬の場合とは異なり，表皮オピオイド系の関与性が低いと考えられる．

## 表皮オピオイド系によるかゆみの制御

表皮オピオイド系によるかゆみ制御モデルを図 3 に示した．非神経細胞でのオピオイド系は炎症性サイトカインや起痒物質の産生に影響を与える[5]．それゆえ，μR の活性化は表皮角化細胞での炎症性サイトカインや起痒物質の産生を促進することでかゆみを誘発・増強し，逆に κR の活性化はこれらの産生を低下させることでかゆみを抑制する可能性がある．さらに，マスト細胞や T 細胞もオピオイド受容体を発現するため，表皮角化細胞が産生するオピオイドペプチドがこれら細胞

に作用し，かゆみ発現を調節するかもしれない．もう一つの可能性は，皮膚に分布する知覚神経に対するオピオイドペプチドの直接作用である．実際に，一部の後根神経節細胞は$\mu$R および$\kappa$R を発現する．さらに，$\mu$R は皮膚に分布するかゆみ伝達物質 GRP(gastrin-releasing peptide)を含有する神経に発現する[13]．従って，表皮角化細胞から放出された$\beta$-エンドルフィンおよびダイノルフィン A は知覚神経上のオピオイド受容体に作用し，かゆみ感覚を制御することが示唆される．

## AD のかゆみに対するレミッチの有効性

動物モデルを用いた検討では，ヒスタミン，サブスタンス P，モルヒネ投与で惹起したかゆみをレミッチが軽減すること，このレミッチの抑制効果が$\kappa$R 拮抗薬である nor-binaltorphimine で減弱することが示されている[14)~18)]．従って，AD 患者にレミッチを内服投与すれば，全身性効果として，上記因子が関与するかゆみを軽減する可能性がある．また，レミッチ軟膏を調製し，AD 患者の病変部に外用すれば，表皮オピオイド系が関与するかゆみを末梢レベルで抑制することが期待される．これは，既述した$\mu$R 拮抗薬外用による AD 患者の止痒効果の先行研究によって強く支持される[11]．

## おわりに

本稿では，AD のかゆみ発現におけるオピオイド系($\mu$，$\kappa$)の役割と，$\kappa$R 作動薬であるレミッチの有効性について議論した．将来，レミッチは，胆汁うっ滞患者に加え，AD 患者の瘙痒症に適用拡大される可能性があり，オピオイド系が関与する末梢性のかゆみを$\mu$R 拮抗薬や$\kappa$R 作動薬の外用治療で制御できることを期待している．

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)，文部科学省ハイテク・リサーチ・センター整備事業，(独)日本学術振興会特別研究員 PD の助成を受けて行われた．

## 文　献

1) Ikoma A, Steinhoff M, Ständer S, et al：The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci*, **7**：535-547, 2006.
2) Tominaga M, Takamori K：Recent advances in pathophysiological mechanisms of itch. *Expert Rev Dermatol*, **5**：197-212, 2010.
3) Greaves MW：Itch in systemic disease：therapeutic options. *Dermatol Ther*, **18**：323-327, 2005.
4) Bergasa NV：The pruritus of cholestasis. *J Hepatol*, **43**：1078-1088, 2005.
5) Bigliardi PL, Tobin DJ, Gaveriaux-Ruff C, et al：Opioids and the skin-where do we stand? *Exp Dermatol*, **18**：424-430, 2009.
6) Kumagai H, Ebata T, Takamori K, et al：Effect of a novel kappa-receptor agonist, nalfurafine hydrochloride, on severe itch in 337 haemodialysis patients：a Phase Ⅲ, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant*, **25**：1251-1257, 2010.
7) Bigliardi PL, Bigliardi-Qi M, Buechner S, et al：Expression of mu-opiate receptor in human epidermis and keratinocytes. *J Invest Dermatol*, **111**：297-301, 1998.
8) Tominaga M, Ogawa H, Takamori K：Possible roles of epidermal opioid systems in pruritus of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*, **127**：2228-2235, 2007.
9) Inan S, Dun NJ, Cowan A：Nalfurafine prevents 5'-guanidinonaltrindole- and compound 48/80-induced spinal c-fos expression and attenuates 5'-guanidinonaltrindole-elicited scratching behavior in mice. *Neuroscience*, **163**：23-33, 2009.
10) Inan S, Cowan A：Kappa opioid agonists suppress chloroquine-induced scratching in mice. *Eur J Pharmacol*, **502**：233-237, 2004.
11) Bigliardi PL, Stammer H, Jost G, et al：Treatment of pruritus with topically applied opiate receptor antagonist. *J Am Acad Dermatol*, **56**：979-988, 2007.
12) Taneda K, Tominaga M, Negi O, et al：Evaluation of epidermal nerve density and opioid receptor levels in psoriatic itch. *Br J Dermatol*, **165**：277-284, 2011.
13) Tominaga M, Ogawa H, Takamori K：Histological characterization of cutaneous nerve fibers

containing gastrin-releasing peptide in NC/Nga mice : an atopic dermatitis model. *J Invest Dermatol*, **129** : 2901-2905, 2009.
14) Cowan A, Kehner GB : Antagonism by opioids of compound 48/80-induced scratching in mice. *Br J Pharmacol*, **122** : 169, 1997.
15) Kamei J, Nagase H : Norbinaltorphimine, a selective kappa-opioid receptor antagonist, induces an itch-associated response in mice. *Eur J Pharmacol*, **418** : 141-145, 2001.
16) Togashi Y, Umeuchi H, Okano K, et al : Antipruritic activity of the κ-opioid receptor agonist, TRK-820. *Eur J Pharmacol*, **435** : 259-264, 2002.
17) Ko MC, Lee H, Song MS, et al : Activation of kappa-opioid receptors inhibits pruritus evoked by subcutaneous or intrathecal administration of morphine in monkeys. *J Pharmacol Exp Ther*, **305** : 173-179, 2003.
18) Ko MC, Husbands SM : Effects of atypical kappa-opioid receptor agonists on intrathecal morphine-induced itch and analgesia in primates. *J Pharmacol Exp Ther*, **328** : 193-200, 2009.

*MB Derma*, 196：41-45, 2012.

◆特集／乾燥肌

# 乾燥肌とかゆみ

加茂敦子* 高森建二**

**Key words**：かゆみ過敏(alloknesis)，乾燥肌(dry skin)，表皮ケラチノサイト(epidermal keratinocytes)，保湿・保護剤(emollients)，難治性かゆみ(intractable itch)，表皮内神経線維(intraepidermal nerve fibers)

**Abstract** 皮膚は体外と体内を隔てるバリアとして機能する．乾燥肌は皮膚バリア機能が破壊されることで形成され，しばしばかゆみを発現する．このかゆみには抗ヒスタミン薬が奏効せず，難治化する．先行研究から，乾燥肌に由来する難治性かゆみのメカニズムには，表皮内への神経線維の侵入・増生によるかゆみ閾値の低下が考えられてきた．さらにかゆみにより誘発される掻破行動は，神経線維の軸索反射を惹起し，かゆみを増強させ，病態の悪化を招く．一般的に乾燥肌の治療に用いられる保湿・保護剤は，乾燥肌の表皮における神経伸長因子の発現増加を正常化し，表皮内神経線維の増生を抑制する．本稿では，乾燥肌の形成メカニズムとその効果的な治療法について概説する．

## はじめに

皮膚は我々の体の表面を覆い，外界と生体とを隔てるバリアとして機能している．皮膚バリア機能は，我々が空気中でも干からびずに生きられるように体内から体外への水の蒸散を制限し，さらに，病原体やアレルゲンの体外から体内への侵入を防ぐ．皮膚最外層を構成する表皮は，この皮膚バリア機能に重要な役割を果たしている．

乾燥肌は，さまざまな要因により皮膚バリア機能が破壊され，体内から体外への水分蒸散量が増加することで，形成される．皮膚の乾燥は，かゆみを発現し，掻破が繰り返されることでitch-scratch cycleを形成し，難治化する．難治化したかゆみは患者のquality of life(QOL)を著しく低下させるため，予防を含めた病態形成早期からの治療対応が望まれる．

## 乾燥肌(ドライスキン)とは

### 1．皮膚バリア機能

皮膚バリアは，表皮を覆う皮脂膜や角質細胞，細胞間脂質，さらには密着結合(tight junction)により形成されている．正常な皮膚がバリア機能を果たすためには表皮ケラチノサイトが正常に角質細胞に分化することが必要であり，そのためには皮膚の恒常性維持が重要である[1]．

皮脂，角質細胞間脂質，天然保湿因子(NMF；natural moisturizing factor)は三大保湿因子と呼ばれ，皮膚の恒常性維持に重要な角質水分量に関与している．これらのうち皮脂や角質細胞間脂質は，水分をサンドイッチのように挟みこみ，体内の水分が体外へ逃げるのを防いでいる．また，NMFは顆粒層にあるケラトヒアリン顆粒に由来するフィラグリンの分解産物で，アミノ酸などが主成分となり水分の保持能を有する．これら保湿因子により角質水分が保持される．

* Atsuko KAMO，〒279-0021 浦安市富岡2-1-1 順天堂大学大学院医学研究科環境医学研究所
** Kenji TAKAMORI，順天堂大学大学院医学研究科環境医学研究所/同大学医学部附属浦安病院，院長

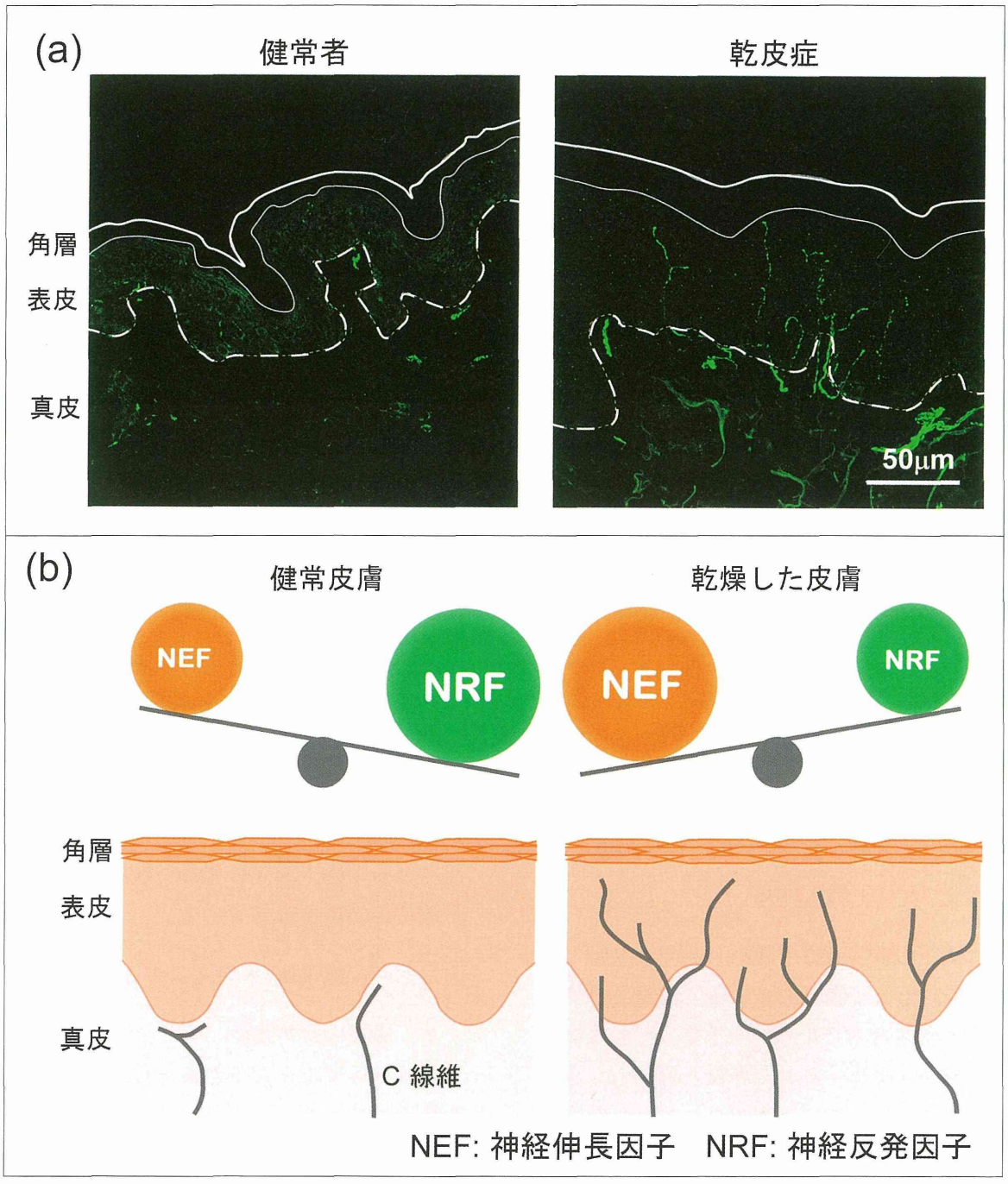


図 1. 表皮内神経線維の分布と制御モデル(文献 7 より引用)

a：健常者，乾皮症患者の皮膚に分布する神経線維(緑色)は，抗 protein gene product 9.5 抗体による免疫組織化学法で視覚化した．健常者では神経線維は主に表皮-真皮境界部に分布するが，乾皮症患者では角層直下に伸展する表皮内神経線維の分布が認められる．

b：乾燥した皮膚の表皮では，健常皮膚と比較して神経伸長因子(NEF)の発現が増加し，神経反発因子(NRF)の発現が低下する．これら因子の発現バランスの破綻が，神経線維の表皮内侵入および増生に関与すると考えられる．

## 2．乾燥肌の形成メカニズム

乾燥肌は皮膚バリア機能の低下，角質水分保持機能の低下，水分蒸散量の増加などによって角質水分含有量が低下した皮膚の状態である．

乾燥肌の形成にはさまざまな要因が関与しており，大きく外的要因と内的要因に分けられる．外的要因には，低温・低湿度環境，紫外線，ストレス，利尿薬などの薬剤の使用などがあり[2)3)]，内的要因には，ホルモン，加齢，そして皮膚バリアなどの生理機能の変化がある[3)]．

これら複合的な要因により皮膚バリア破壊が誘発され，表皮ケラチノサイトからのサイトカイン

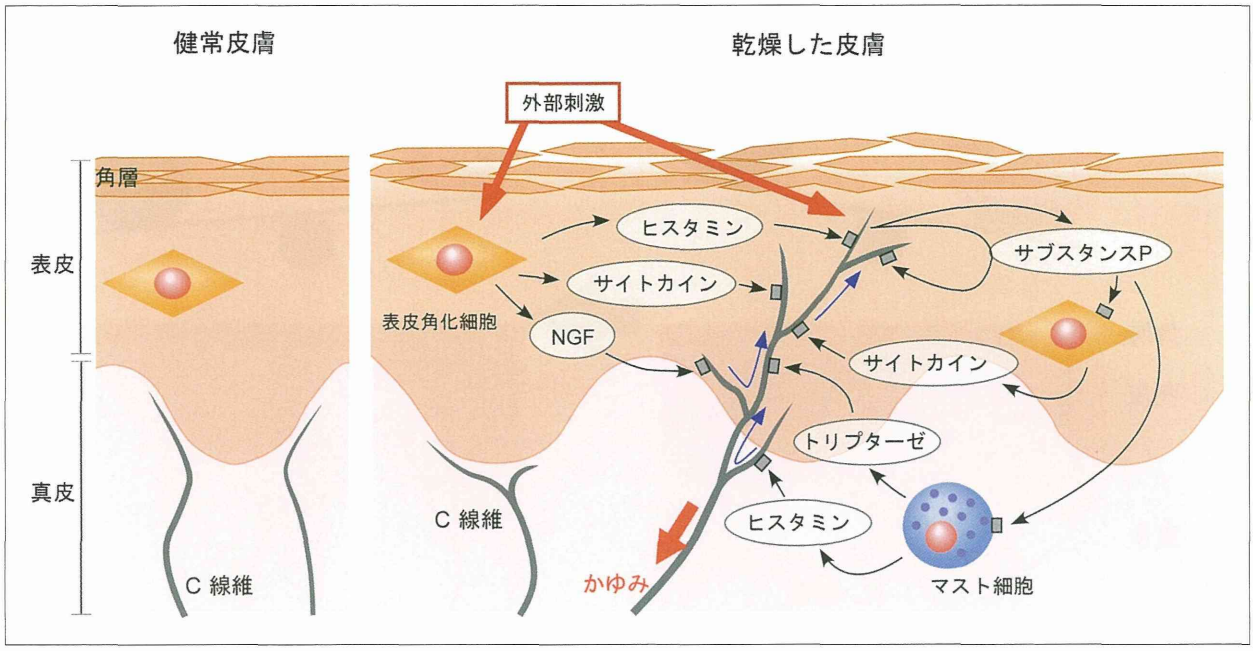


**図 2.** 乾燥肌に由来するかゆみ発生メカニズム(仮説)(文献 6 より一部改変)
乾燥肌では表皮内へ神経線維が侵入・増生するため，外部刺激に対するかゆみ閾値が低下する．さらに，掻破や軸索反射などにより間接的に表皮ケラチノサイトや肥満細胞が活性化され，神経の過敏化が起こり，かゆみが発現・増強される．

産生が誘導される[4]．さらにこれら刺激が反復，もしくは長期化することにより，表皮の肥厚や真皮の炎症反応が引き起こされる[5]．

角層水分量保持能が低下すると，皮膚の滑らかさやしなやかさが失われ，鱗屑や亀裂を生じるだけでなく，外部刺激に対するかゆみを感じやすくなる．このような症状は乾皮症(皮脂欠乏症)，老人性皮膚瘙痒症，アトピー性皮膚炎(AD)などの皮膚疾患や，胆汁うっ滞性肝障害，尿毒症，透析患者などの全身性疾患に認められ[6]，環境要因の影響を受け，増悪・寛解を繰り返すことが知られている．

## 乾燥肌に由来するかゆみのメカニズム

かゆみは表皮-真皮境界部の真皮側に存在する知覚神経終末で感知され，求心性神経であるC線維を介して脊髄に伝達され，脊髄視床路を上行し，視床および大脳皮質で認識される．

健常皮膚では表皮-真皮境界部に多くの神経線維が収束しているが，乾燥肌では神経線維が角層直下にまで侵入している．乾燥肌ではバリアが破壊されているため，表皮内に侵入・増生した神経線維が外部からの機械的，物理的，化学的刺激により直接活性化され，その刺激が大脳皮質の感覚野に伝達され，かゆみが生じると考えられる(図1-a, 2)．つまり，乾燥肌では外部刺激に対するかゆみ閾値の低下が生じており，このかゆみ発現経路はヒスタミンを介さずに神経線維に活動電位が生じるため，抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬が奏効しないと考えられる[7]．

### 1．表皮内神経線維の侵入・増生メカニズム

これまでの研究から，神経線維の表皮内への侵入・増生メカニズムには，表皮ケラチノサイトにおける神経伸長因子(nerve growth factor；NGF，アンフィレギュリン，ゼラチナーゼ)や神経反発因子(semaphorin 3A；Sema3A，anosmin-1)の軸索ガイダンス分子の発現バランスが関与することが明らかにされている[8)~10)](図1-b)．

健常者の表皮では，神経反発因子はケラチノサイトの細胞膜～細胞間に分布し，神経線維の表皮内侵入を抑制している．乾燥肌やAD患者では表皮で神経反発因子の発現が低下し[8]，一方で表皮での神経伸長因子の発現が増加している．このように，表皮における軸索ガイダンス分子の発現バランスが神経伸長因子優位になるため，表皮-真皮境界部に分布していた神経線維が表皮内に侵入すると考えられる．

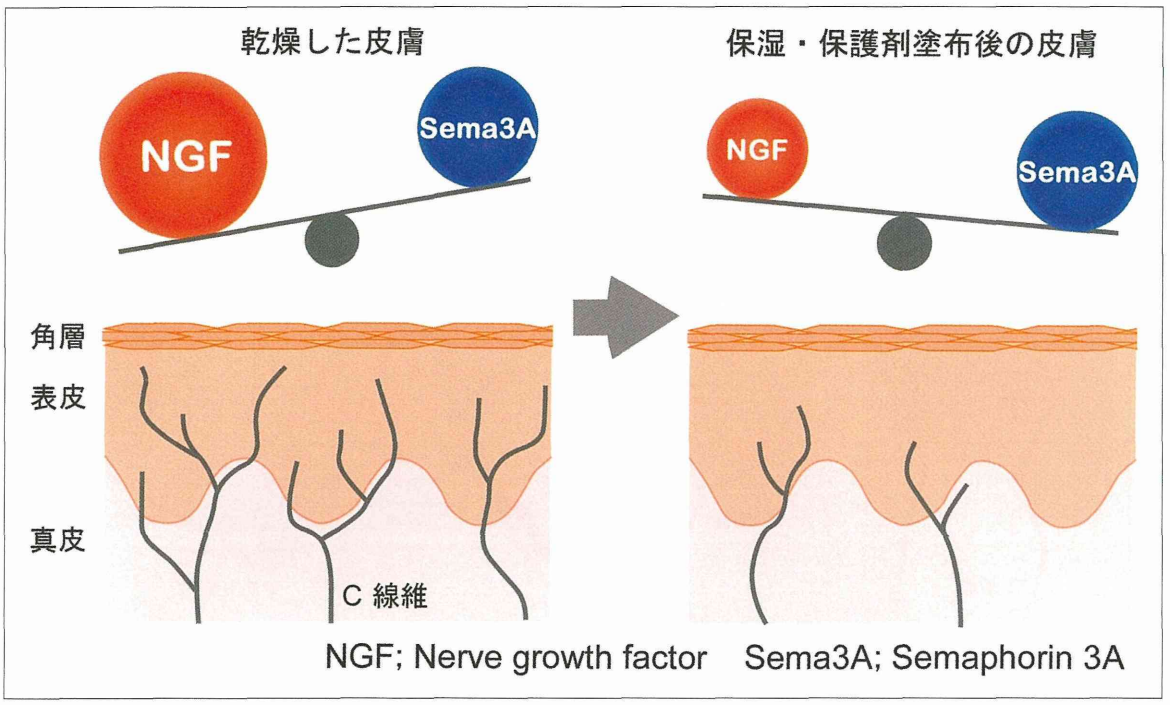


**図 3.** 保湿・保護剤の表皮軸索ガイダンス分子と表皮内神経線維に対する影響
乾燥した皮膚に対して保湿・保護剤を塗布することにより表皮 NGF 発現の増加が抑制されるため，表皮内神経線維の増生が抑制されると考えられる．

### 2．かゆみ過敏

上述した表皮内神経線維の存在は，かゆみを惹起するだけでなく，かゆみに誘発された掻破行動による軸索反射を惹起する．これによりサブスタンス P (SP) や calcitonin gene-related peptide (CGRP) などの神経ペプチドの神経終末からの遊離が促進される．遊離した SP は肥満細胞や血管内皮細胞，神経線維，さらに表皮ケラチノサイトに存在する neurokinin 1 レセプター (NK1R) に結合し，肥満細胞からのヒスタミン，TNF-$\alpha$，トリプターゼなどの遊離を促し，神経線維上の受容体を介して神経原性炎症を惹起するなど，かゆみを誘発・増強する可能性がある (図 2)．

マウス皮膚にアセトンとエーテルの 1：1 混合溶液と滅菌水を反復塗布することで，慢性ドライスキンモデル (AEW マウス) を作製することができる．この AEW マウスの解析から，乾燥肌に由来するかゆみはヒスタミン依存性ではなく，プロテアーゼ活性化受容体 (protease activated receptor-2；PAR2) を介する反応やセロトニンが関与することが示唆されている[11]．また AEW マウスでは，通常ではかゆみを起こさない弱い刺激でかゆみが生じる (アロネーシス) ことが確認されている．近年，さまざまな起痒物質によりアロネーシスが誘発されることが明らかになっており，セロトニンなどで誘発されるアロネーシスには抗ヒスタミン薬が奏効しないことが明らかになった[12]．

## 乾燥肌に由来するかゆみの治療

従来，乾燥肌に由来するかゆみには，保湿・保護剤が使用されている．保湿・保護剤は乾燥した角層に水分を供給し，保護作用により経皮的水分蒸散や外部由来のかゆみ刺激を防ぐ．最近，我々は表皮内神経線維に対する保湿・保護剤の影響について動物モデルを用いて検討した．その結果，保湿・保護剤は乾燥肌における表皮 NGF 発現の増加を抑制し，表皮内神経線維の増生を減弱することが示唆された[13] (図 3)．このことは，保湿剤による乾燥肌の治療が表皮内神経の稠密化を正常化し，かゆみ過敏の改善に有効であることを示唆している．

しかし，これまで表皮 Sema3A 発現に対する保湿・保護剤の外用による影響は認められていない[13]．AD の治療に用いられている psolaren-ultraviolet A (PUVA) 療法は AD 患者と動物モデルにおいて，表皮での NGF 発現増加と Sema3A 発

現の低下を正常化し，表皮内神経線維の増生を抑制する．さらに，ADモデルマウスにリコンビナントSema3A含有軟膏を外用すると，表皮内神経線維の増生抑制効果とともに掻破行動をはじめとするAD病態の改善効果が認められ[14]，Sema3Aが表皮内神経線維の関与する難治性かゆみの新規治療のターゲットになる可能性があり，期待されている．

## おわりに

本稿では，乾燥肌に由来するかゆみのメカニズムとその治療法について概説した．乾燥肌は致死的ではないが，かゆみにより容易に皮疹発症につながり，さまざまな疾患の病態を悪化させる．今後さらに乾燥肌の病態形成の詳細なメカニズムが明らかとなることで，その予防効果を有する保湿・保護剤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)，文部科学省ハイテク・リサーチ・センター整備事業の助成を受けて行われた．

## 文　献

1) Buracczewska I：Outside and Inside Skin pH. Dry skin and moisturizers：chemistry and function (Loden M, Maibach H, eds), 2nd ed, Taylor & Francis, New York, pp. 161-169, 2006.
2) Sunwoo Y, Chou C, Takeshita J, et al：Physiological and subjective responses to low relative humidity. *J Physiol Anthropol*, **25**：7-14, 2006.
3) Summey B, Yosipovitch G：Itch associated with dryness of the skin：the pathophysiology and influence of moisturizers. Dry skin and moisturizers：chemistry and function (Loden M, Maibach H, eds), 2nd ed, Taylor & Francis, New York, pp. 127-133, 2006.
4) Wood LC, Jackson SM, Elias PM, et al：Cutaneous barrier perturbation stimulates cytokine production in the epidermis of mice. *J Clin Invest*, **90**：482-487, 1992.
5) Denda M, Wood LC, Emami S, et al：The epidermal hyperplasia associated with repeated barrier disruption by acetone treatment or tape stripping cannot be attributed to increased water loss. *Arch Dermatol Res*, **288**：230-238, 1996.
6) 高森建二：痒みと敏感肌．日本香粧品学会誌，**29**：130-133，2005.
7) 冨永光俊：加齢に伴うかゆみ．調剤と情報，**17**：41-45，2011.
8) Tominaga M, Ogawa H, Takamori K：Decreased production of semaphorin 3A in the lesional skin of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, **158**：842-844, 2008.
9) Tominaga M, Ozawa S, Ogawa H, et al：A hypothetical mechanism of intraepidermal neurite formation in NC/Nga mice with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*, **46**：199-210, 2007.
10) Tominaga M, Takamori K：Recent advances in pathophysiological mechanisms of itch. *Expert Reviews of Dermatology*, **5**：197-212, 2010.
11) Akiyama T, Carstens MI, Carstens E：Enhanced scratching evoked by PAR-2 agonist and 5-HT but not histamine in a mouse model of chronic dry skin itch. *Pain*, **151**：378-383, 2010.
12) Akiyama T, Carstens MI, Ikoma A, et al：Mouse Model of Touch-Evoked Itch (Alloknesis). *J Invest Dermatol*, **132**：1886-1891, 2012.
13) Kamo A, Tominaga M, Negi O, et al：Topical application of emollients prevents dry skin-inducible intraepidermal nerve growth in acetone-treated mice. *J Dermatol Sci*, **62**：64-66, 2011.
14) Negi O, Tominaga M, Tengara S, et al：Topically applied semaphorin 3A ointment inhibits scratching behavior and improves skin inflammation in NC/Nga mice with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*, **66**：37-43, 2012.

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研究代表者が責任を持って保護致します。