

アトピー性皮膚炎の難治性皮膚病変の病態解析と病態に基づいたピンポイントな新規治療の開発

研究分担者 片山一郎 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科 教授

室田浩之 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科 助教

研究要旨 アトピー性皮膚炎において痒みは主要な症状の1つとして知られる。既存の痒み治療に抵抗性を示す症例は多く、難治化メカニズムの解明と対策方法の立案が患者しいては社会に貢献できるものと期待される。アトピー性皮膚炎の痒み誘起因子には引用可能な報告があり、「温熱、発汗」が最大の悪化因子とされている。本研究ではこれらの悪化因子が誘導する痒みを選択的に抑制するアトピー性皮膚炎の新しい治療戦略確立を目的とする。

A.研究目的

「温もるとかゆい」は皮膚科の日常診療でよく聞かれる訴えの一つであるとともに、経験的に制御困難な症状でもある。アトピー性皮膚炎の痒み誘起因子には引用可能な報告があり、アトピー性皮膚炎患者の96%は「温熱、発汗」が誘起因子と考えており最大の誘因とされている。本研究は温熱が痒みを誘発するメカニズムに着目した。

アトピー性皮膚炎で見られる異常なかゆみ過敏が存在する。このように通常はかゆみに感じられない刺激をかゆみに感じる現象がアロネシスと表現され存在することが知られている。実際にアトピー性皮膚炎では通常疼痛に感じる熱刺激やアセチルコリン投与でかゆみが誘発されると報告されている。しかしこれまでにアロネシスが生じるメカニズムは明らかにされていない。

B.研究方法

本研究ではアロネシスと増感因子が温もった時の痒みを誘発するという仮説をもとに、申請者らが近年見出した神経栄養因子アーテミンに焦点を当てた検討を行う。アーテミンの発現メカニズムを

in vitro の細胞培養系で確認し、増感作用アーテミンが熱痛覚過敏に与える影響を in vivo における動物実験によって確認する。

C.研究結果

アーテミンはサブスタンスP刺激によって真皮線維芽細胞から発現誘導され、in vitro において神経芽細胞の増殖活性を亢進させることを見出した(図1)。さらにアーテミンはアトピー性皮膚炎病変部真皮に蓄積し(図2)、末梢神経の sprouting を誘導することを確認しており、アーテミンがヒトのアトピー性皮膚炎の皮膚病変部真皮に蓄積していることが確認された。アーテミンを皮下投与したマウスは38度の環境下で全身をwipingする行動が確認された。ところが42度の環境下では飛び跳ねるなどの異常な行動が確認された。

D.考察

artemin は皮膚の温度過敏および痒みの誘発に関与すると考えられた。また artemin を皮下注射したマウスは暖かい環境下で搔破行動と思われる異常

を示したことから artemin が「温もるとかゆい」メカニズムにおいて重要な役割を果たしているものと想像された。しかし、artemin を注射した場所ではなく、顔面付近を搔破したことは以外な結果であり、現時点でその原因を説明するデータはないが、末梢神経全体あるいは中枢神経系に作用した結果ではないかと推察している。

E. 結論

アーテミンはアトピー性皮膚炎の痒みの治療標的になりうると考えられた。

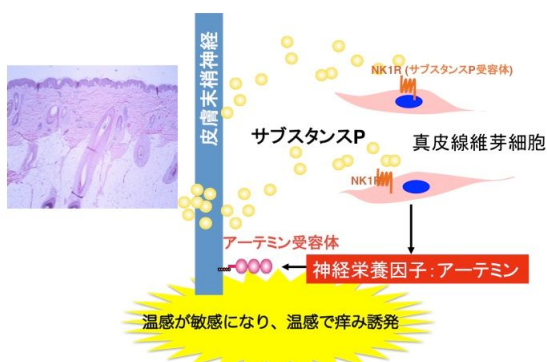


図 1 : 真皮線維芽細胞からサブスタンス p によってアーテミンが分泌される。

ヒト健常部皮膚とアトピー性皮膚炎病変部におけるアーテミンの免疫組織学的検討結果。アトピー性皮膚炎の真皮にアーテミンが蓄積している。

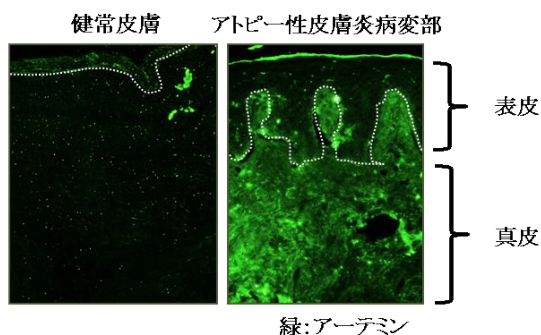


図 2 : アトピー性皮膚炎病変部の真皮内にアーテミンの沈着を認める。

F.健康危険情報
なし

G.研究発表

1.論文発表

- 1) Yang L, Serada S, Fujimoto M, Terao M, Kotobuki Y, Kitaba S, Matsui S, Kudo A, Naka T, Murota H, Katayama I. Periostin facilitates skin sclerosis via PI3K/Akt dependent mechanism in a mouse model of scleroderma. PLoS One. 2012;7(7):e41994.
- 2) Schmitt J, Spuls P, Boers M, et al (35名中27番目). Towards global consensus on outcome measures for atopic eczema research: results of the HOME II meeting. Allergy. 2012 Sep;67(9):1111-7.
- 3) Kijima A, Murota H, Matsui S, Takahashi A, Kimura A, Kitaba S, Lee JB, Katayama I. Abnormal axon reflex-mediated sweating correlates with high state of anxiety in atopic dermatitis. Allergol Int. 2012 Sep;61(3):469-73.
- 4) Murota H, Izumi M, Abd El-Latif MI, Nishioka M, Terao M, Tani M, Matsui S, Sano S, Katayama I. Artemin causes hypersensitivity to warm sensation, mimicking warmth-provoked pruritus in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2012 Sep;130(3):671-682.
- 5) Kimura A, Terao M, Kato A, Hanafusa T, Murota H, Katayama I, Miyoshi E. Upregulation of N-acetylglucosaminyltransferase-V by heparin-binding EGF-like growth factor induces keratinocyte proliferation and epidermal hyperplasia. Exp Dermatol. 2012 Jul;21(7):515-9.
- 6) Kondo Y, Umegaki N, Terao M, Murota H, Kimura T, Katayama I. A case of generalized

- acanthosis nigricans with positive lupus erythematosus-related autoantibodies and antimicrosomal antibody: autoimmune acanthosis nigricans? Case Rep Dermatol. 2012 Jan;4(1):85-91.
- 7) Otsuka K, Kotobuki Y, Shiraiishi H, Serada S, Ohta S, Tanemura A, Yang L, Fujimoto M, Arima K, Suzuki S, Murota H, Toda S, Kudo A, Conway SJ, Narisawa Y, Katayama I, Izuhara K, Naka T. Periostin, a matricellular protein, accelerates cutaneous wound repair by activating dermal fibroblasts. Exp Dermatol. 2012 May;21(5):331-6.
- 8) Arase N, Igawa K, Senda S, Terao M, Murota H, Katayama I. Morphea on the breast after a needle biopsy. Ann Dermatol. 2011 Dec;23(Suppl 3):S408-10.
- 9) Hanafusa T, Azukizawa H, Nishioka M, Tanemura A, Murota H, Yoshida H, Sato E, Hashii Y, Ozono K, Koga H, Hashimoto T, Katayama I. Lichen planus-type chronic graft-versus-host disease complicated by mucous membrane pemphigoid with positive anti-BP180/230 and scleroderma-related autoantibodies followed by reduced regulatory T cell frequency. Eur J Dermatol. 2012 Jan-Feb;22(1):140-2.
- 10) Kotobuki Y, Tanemura A, Yang L, Itoi S, Wataya-Kaneda M, Murota H, Fujimoto M, Serada S, Naka T, Katayama I. Dysregulation of melanocyte function by Th17-related cytokines: significance of Th17 cell infiltration in autoimmune vitiligo vulgaris. Pigment Cell Melanoma Res. 2012 Mar;25(2):219-30.
- 11) Kitaba S, Murota H, Terao M, Azukizawa H, Terabe F, Shima Y, Fujimoto M, Tanaka T, Naka T, Kishimoto T, Katayama I. Blockade of interleukin-6 receptor alleviates disease in mouse model of scleroderma. Am J Pathol. 2012 Jan;180(1):165-76.
- (日本語論文)
- 1) 室田浩之：アレルギー皮膚疾患日常診療トピックス アトピー性皮膚炎における生活指導と蕁麻疹の薬物使用戦略：高崎医学 (0916-121X)62： 82-86,(2012.08)
- 2) 室田浩之：【小児アトピー性皮膚炎】小児アトピー性皮膚炎の痒みの管理と指導(解説/特集) 臨床免疫・アレルギー科 57:663-667, 2012.
- 3) 室田浩之：【慢性痒疹と皮膚そう痒症の病態と治療】慢性痒疹・皮膚そう痒症の疫学と労働生産性．アレルギー・免疫 19 920-925, 2012.
- 4) 片山一朗：包括的カユミ対策をスキンケアはアレルギーマーチを阻止できるか？．日本小児皮膚科学会雑誌 30 (1) : 1-7,2011
- 5) 片山一朗：アトピー性皮膚炎の病因．日本医師会雑誌 , 140 (5) : 978-982,2011
- 6) 片山一朗：アトピー性皮膚炎の診断と治療．日本医師会雑誌 , 140 (5) : 945-958,2011
- 7) 片山一朗：アレルギー性皮膚炎と診療ガイドライン．アレルギー , 40 : 2011
- 8) 片山一朗：中毒疹・紅斑の考え方と治療の進め方．日本臨床皮膚科医会雑誌 , 28(5) : 2011
- 9) 片山一朗：中毒疹・紅斑の考え方と治療の進め方．Asahi Medical 40(11):2011
- 10) 片山一朗：序～「アトピー性皮膚炎の病態と治療 アップデート」特集にあたって.アレルギー免疫,18 (10) : 9.2011
- 11) 片山一朗：アトピー性皮膚炎の診療ガイドライン.アレルギー免疫,18 (10) : 10-20.2011

- 12) 片山一朗：神経原性炎症の増幅のメカニズムとアトピー性皮膚炎,アレルギーと神経ペプチド,日本医学館,7,12,2011
- 13) 片山一朗：皮膚バリア機能とアレルギー.アレルギーと神経ペプチド.日本医学館,7,28-31,2011
- 14) 片山一朗：皮膚科からみた総合アレルギー医.アレルギー免疫,医薬ジャーナル社,18(7) 34-41.2011

2.学会発表

- 1) 北場俊、室田浩之、高橋 彩、松井佐起、片山一朗．乳児期早期のスキンケアによるアトピー性皮膚炎発症予防効果の検討．第24回アレルギー学会春季臨床大会、2012, 5
- 2) 楊 伶俐、室田浩之、仲 哲治、片山一朗 リモデリングの新たな視点 アレルギー疾患と組織リモデリング ペリオスチンの新たな役割 第24回アレルギー学会春季臨床大会、2012, 5
- 3) 片山一朗、生体の恒常性とアレルギー．第24回アレルギー学会春季臨床大会、2012, 5
- 4) Murota H. Artemin causes hypersensitivity to warm sensation, similar to warmth-provoked pruritus in atopic dermatitis. 38th Japanese Society of Investigative Dermatology annual meeting. 2012, 12

H.知的財産権の出願・登録状況

なし