

分担研究報告書

アトピー性皮膚炎のかゆみと関連する生理活性物質の同定及び日常生活におけるかゆみ対策の気づきと実践

研究分担者 菅谷 誠 東京大学大学院医学系研究科 皮膚科学 准教授

研究要旨

アトピー性皮膚炎のかゆみと関連する生理活性物質を同定するため、患者の血清を採取し、ガストリン放出ペプチドと、autotaxinの濃度を測定した。アトピー性皮膚炎患者血清ではGRP、ATXの値が上昇しており、両者はかゆみのスコアと有意に関連していた。これらの物質は、アトピー性皮膚炎患者におけるかゆみのメカニズムの一部を説明できる可能性があると考えられ、治療の新たなターゲットになることが期待される。

A. 研究目的

本研究の目的は、アトピー性皮膚炎のかゆみと関連する生理活性物質を同定し、治療に役立てることである。これまで同様にアトピー性皮膚炎患者の血清を採取し、脊髄でのかゆみ経路に重要であるとの報告があるガストリン放出ペプチド (GRP) と、胆汁うっ滞に伴うかゆみに関係するとされる autotaxin (ATX) の血清中濃度を測定することにした。

B. 研究方法

当科アトピー外来に通院中の患者および合併症のない皮膚良性腫瘍切除目的の患者 (正常人コントロール) から血清を採取した。アトピー性皮膚炎の重症度は Physician Global Assessment (PGA) および Eczema Area and Severity Index (EASI) で評価し、痒みの程度を Numerical Rating Scale (1-10) で数値化した。血清GRP値は Phoenix Pharmaceuticals社のGRP EIA kit、血清ATX

値は R&D systems社の Quantikine Human ENPP-2/Autotaxin ELISA kit を用いて測定した。またアトピー性皮膚炎の生検皮膚5検体、健常

皮膚6検体を Phoenix Pharmaceuticals社の抗 human GRP抗体及び Abcam社の抗 PGP9.5抗体で染色した。血清値の検定は Mann-Whitneyの U-test を用い、関連の検定にはスピアマンの順位相関を用いた。

(倫理面への配慮)

患者血清を用いる本研究は、東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会の承認を得ている。人権擁護には十分配慮し、採血、生検時には患者より書面にてインフォームド・コンセントを得ている。

C. 研究結果

アトピー性皮膚炎患者の血清 GRP 値は 3.11 ± 0.98 ng/ml であり、健常人コントロールの 2.00 ± 0.58 ng/ml と比べて有意に高値であった ($P < 0.001$)。また血清 GRP 値とかゆみの Numerical Rating Scale は有意に関連していた (相関係数 = 0.725 , $P < 0.01$)。アトピー性皮膚炎の病変皮膚、健常皮膚ともに GRP 陽性 PGP9.5 陽性の神経線維を真皮に認めたが、アトピー性皮膚炎病変部のほうが有意に多くの GRP 陽性神経線維を認めた (100倍視野あたり 5.0 ± 1.2 v.s. 2.7 ± 0.8)。

次に ATX について解析したところ、アトピー性皮膚炎患者の血清 ATX 値は 74.8 ± 12.3 pg/ml で

あり、健常人 (32.9 ± 5.9 pg/ml) と比べて有意に高値であった ($P < 0.01$)。男性アトピー性皮膚炎患者の血清 ATX 値は 43.1 ± 6.9 pg/ml で、健常人男性 (24.9 ± 7.4 pg/ml) と比べて有意に高く ($P < 0.05$)。女性アトピー性皮膚炎患者の血清 ATX 値は 132.3 ± 24.4 pg/ml で、健常人女性 (37.3 ± 8.1 pg/ml) より有意に高かった ($P < 0.01$)。次に年齢別に解析したところ、ATX 値は年齢が上がると共に減少する傾向にあった。さらに血清 ATX 値は PGA による病勢評価で重症例ほど値が高く、EASI と有意な相関を認めた (相関係数 = 0.43、 $P < 0.05$)。また血清 ATX 値とかゆみの Numerical Rating Scale は有意に相関していた (相関係数 = 0.44、 $P < 0.05$)。

D . 考察

アトピー性皮膚炎患者の血清において、GRP、ATX の値が上昇しており、両者はかゆみのスコアと有意に相関していた。アトピー性皮膚炎のかゆみの機序は複雑であり、様々な細胞が関与していると考えられている。興味深いことに、今回測定した GRP、ATX は生理学的に多様な機能をもっていることが報告されており、特に神経系における働きが知られている。これらの物質が、アトピー性皮膚炎患者におけるかゆみのメカニズムの一部を説明できる可能性があると考えられた。

E . 結論

血清中のかゆみと相関する生理活性物質として、GRP と ATX が候補になりうると考えられた。これらの物質はかゆみの治療の新たなターゲットになることが期待される。

F . 健康危険情報

特になし。

G . 研究発表

1. 論文発表

Kagami S, Sugaya M, Suga H, Morimura S, Kai H, Ohmatsu H, Fujita H, Tsunemi Y, Sato S. Serum gastrin-releasing peptide levels correlate with pruritus in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 133: 1673-5, 2013.

Suga H, Sugaya M, Miyagaki T, Kawaguchi M, Morimura S, Kai H, Kagami S, Ohmatsu H, Fujita H, Asano Y, Tada Y, Kadono T, Sato S. Serum visfatin levels in patients with atopic dermatitis and cutaneous T-cell lymphoma. *Eur J Dermatol* 23: 629-35, 2013.

Nakao M, Sugaya M, Suga H, Kawaguchi M, Morimura S, Kai H, Ohmatsu H, Fujita H, Asano Y, Tada Y, Kadono T, Sato S. Serum autotaxin levels correlate with pruritus in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* in press.

2. 学会発表

特になし

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。