

## 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 片山一朗 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 講師

**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。またアーテミン投与と暑熱環境、熱刺

激が中枢神経の興奮に与える影響を MRI によって検討した。

### 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（図3）。

アーテミンは背部皮膚に投与したにも関わらずマウスは全身の熱過敏を来したことから、皮膚への限局的なアーテミンの蓄積が中枢神経の増感を介して全身の温度過敏を誘導しているのではないかと考えた（図3）。実際に背部皮膚限局的にアーテミンを投与したマウスを室温あるいは暑熱環境下におき、脳の興奮状態をMRIにて評価した（図4）。アーテミン投与マウスは室温でも中枢神経が増感しており、その興奮程度は暑熱環境下でより顕著になった。

## D. 考察

アーテミンは皮膚の温度過敏および痒みの誘発に  
 与すると考えられた。またアーテミンの皮膚にお  
 ける限局的な蓄積は中枢神経の増感を介して全身の  
 「温もるとかゆい」を来すものと想像された。

## 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。

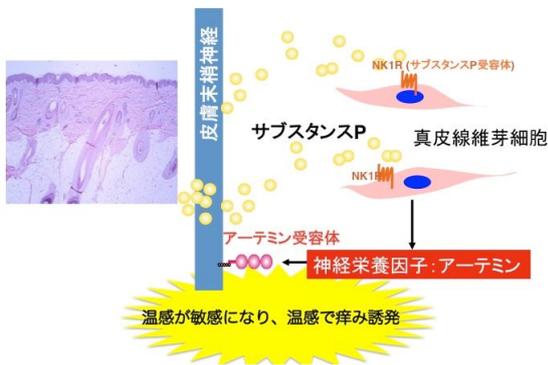


図1：真皮線維芽細胞からサブスタンス p によってアーテミン  
 が分泌される。

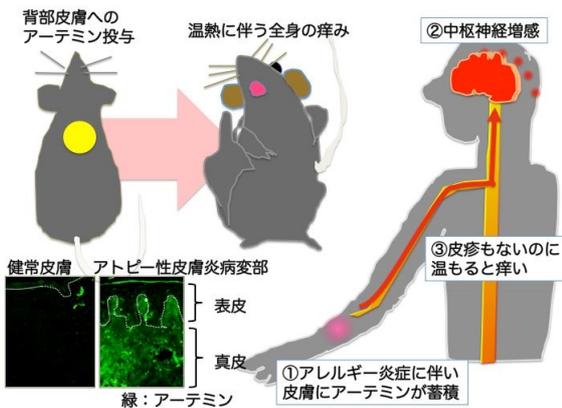


図2：アトピー性皮膚炎病変部の真皮内にアーテミンの沈着  
 を認める。アーテミン皮膚投与マウスは全身の温度過敏をきた  
 ことから、アーテミンは中枢神経の増感を介して皮疹も  
 ないのに「温もると痒い」を引き起こす可能性が考えられた。

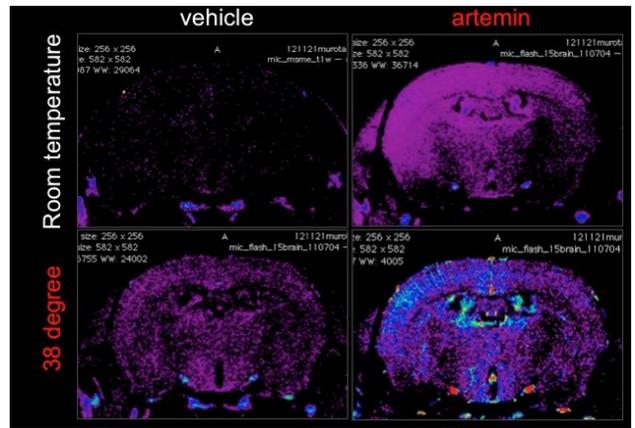


図3：マウスの中脳の興奮の程度をMRIにて評価した。興奮  
 した領域は enhance して確認できる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 1: Murota H, Itoi S, Terao M, Matsui S, Kawai H, Satou Y, Suda K, Katayama I. Topical cholesterol treatment ameliorates hapten-evoked cutaneous hypersensitivity by sustaining expression of 11 $\beta$ -HSD1 in epidermis. *Exp Dermatol.* 2013 Nov 13. doi: 10.1111/exd.12284
- 2) 2: Takahashi A, Murota H, Matsui S, Kijima A, Kitaba S, Lee JB, Katayama I. Decreased Sudomotor Function is Involved in the Formation of Atopic Eczema in the Cubital Fossa. *Allergol Int.* 2013 Sep 25.
- 3) 3: Itoi S, Terao M, Murota H, Katayama I. 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase 1 contributes to the pro-inflammatory response of keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013 Oct 18;440(2):265-70.
- 4) 4: Inoue T, Yamaoka T, Murota H, Yokomi A, Tanemura A, Igawa K, Tani M, Katayama I. Effective Oral Psoralen Plus Ultraviolet A Therapy for Digital Ulcers with Revascularization in Systemic Sclerosis. *Acta Derm Venereol.* 2013 Aug 8. doi: 10.2340/00015555-1678.
- 5) 5: Matsui S, Murota H, Takahashi A, Yang L, Lee JB, Omiya K, Ohmi M, Kikuta J, Ishii M, Katayama I. Dynamic Analysis of Histamine-Mediated Attenuation of Acetylcholine-Induced Sweating via

- GSK3 $\beta$  Activation. *J Invest Dermatol.* 2013 Jul 30. doi: 10.1038/jid.2013.323.
- 6) Murota H, El-Latif MA, Tamura T, Katayama I. Olopatadine Hydrochloride Decreases Tissue Interleukin-31 Levels in an Atopic Dermatitis Mouse Model. *Acta Derm Venereol.* 2013 Jul 1. doi: 10.2340/00015555-1648.
- 7) Nakajima K, Terao M, Takaishi M, Kataoka S, Goto-Inoue N, Setou M, Horie K, Sakamoto F, Ito M, Azukizawa H, Kitaba S, Murota H, Itami S, Katayama I, Takeda J, Sano S. Barrier abnormality due to ceramide deficiency leads to psoriasiform inflammation in a mouse model. *J Invest Dermatol.* 2013 Nov;133(11):2555-65.
- 8) Hanafusa T, Matsui S, Murota H, Tani M, Igawa K, Katayama I. Increased frequency of skin-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells as a diagnostic indicator of severe atopic dermatitis from cutaneous T cell lymphoma. *Clin Exp Immunol.* 2013 Jun;172(3):507-12.
- 9) Tanaka R, Fukushima S, Sasaki K, Tanaka Y, Murota H, Matsumoto T, Araki T, Yasui T. In vivo visualization of dermal collagen fiber in skin burn by collagen-sensitive second-harmonic-generation microscopy. *J Biomed Opt.* 2013 Jun;18(6):61231.
- 10) Yasui T, Yonetsu M, Tanaka R, Tanaka Y, Fukushima S, Yamashita T, Ogura Y, Hirao T, Murota H, Araki T. In vivo observation of age-related structural changes of dermal collagen in human facial skin using collagen-sensitive second harmonic generation microscope equipped with 1250-nm mode-locked Cr:Forsterite laser. *J Biomed Opt.* 2013 Mar;18(3):031108.
- 11) Terao M, Itoi S, Murota H, Katayama I. Expression profiles of cortisol-inactivating enzyme, 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase-2, in human epidermal tumors and its role in keratinocyte proliferation. *Exp Dermatol.* 2013 Feb;22(2):98-101. doi: 10.1111/exd.
- 12) Murota H, Katayama I. Reply: To PMID 22770266. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Mar;131(3):928-9.
- 13) Yasui T, Yonetsu M, Tanaka R, Tanaka Y, Fukushima S, Yamashita T, Ogura Y, Hirao T, Murota H, Araki T. In vivo observation of age-related structural changes of dermal collagen in human facial skin using collagen-sensitive second harmonic generation microscope equipped with 1250-nm mode-locked Cr:Forsterite laser. *J Biomed Opt.* 2013 Mar;18(3):31108.
- (日本語論文)
- 1) 室田 浩之：【アトピー性皮膚炎の病態と治療】アトピー性皮膚炎の悪化因子対策. *臨床免疫・アレルギー科 臨床免疫・アレルギー科* (1881-1930)60巻3号Page302-308
- 2) 木嶋 晶子, 室田 浩之, 熊谷 一代, 瀧原 圭子, 片山 一郎 思春期におけるアレルギー疾患に関する実態調査：CAMPUS HEALTH(1341-4313)50巻1 Page313-315(2013.03)
- 3) 室田浩之他．【アトピー性皮膚炎治療の新たな展開】汗とアトピー性皮膚炎(解説/特集)．*臨床免疫・アレルギー科*(1881-1930)59巻2号 Page187-190(2013.02)
- 4) 木嶋晶子、室田浩之、片山一郎 【総合アレルギー診療を目指して】《アレルギー疾患の病因・病態における最近の話題》思春期アレルギー疾患の悪化因子とその対策．*Modern Physician*(0913-7963)33巻2号 Page189-192(2013.02)
- 2.学会発表
- 1) 木嶋晶子、室田浩之、他．思春期におけるアレルギー疾患に関する実態調査．第25回アレルギー学会春季臨床大会、2013、5
- 2) 小野慧美、室田浩之他．アトピー性皮膚炎患者を対象とした発汗に関する実態調査アンケート第25回アレルギー学会春季臨床大会、2013、5
- 3) 永田 由子, 中野 真由子, 松井 佐起, 木嶋 晶子, 高橋 彩, 室田 浩之, 片山 一郎アトピー性

皮膚炎におけるネコアレルギーとイヌアレルギー  
の影響第25回アレルギー学会春季臨床大会、  
2013,5

- 4) 中野真由子、室田浩之他．アトピー性皮膚炎の  
診断基準から見た高齢者紅皮症の臨床的検討と  
問題点 日本皮膚科学会総会 2013,5
- 5) 室田浩之 アトピー性皮膚炎の悪化因子対策  
汗と温度の指導箋 日本皮膚科学会総会  
2014,5
- 6) 室田浩之 アトピー性皮膚炎 up-to-date アトピー  
性皮膚炎と汗 発汗は増悪因子か？ 日本臨  
床皮膚科学会 2013 5

H . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）  
なし