

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
総合分担研究報告書

アトピー性皮膚炎でみられる痒み過敏選択的な治療戦略の確立にむけて

研究分担者 片山一朗：大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座皮膚科学教授  
室田浩之：大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座皮膚科学准教授

**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。本研究では温熱によるアロネシスの原因を解明し、治療に応用することを目的とする。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、私たちは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してきた。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。本年度は、皮膚からアーテミンを中和することで中枢神経の異常な活動に伴うアロネシスが抑制できるかについて検討した。

**B．方法：**

皮膚炎に伴う神経栄養因子アーテミンの皮膚での蓄積が中枢神経の増感を誘導する結果、全身皮膚の熱感受性を誘導することを見出した。皮膚炎が中枢神経を増感させるメカニズムについてマウス

を用いたマンガン造影MRIで検討を行った。さらにこれらの反応が皮膚にアーテミン中和抗体を投与することでどのような影響を受けるかを検討した。

**C．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。皮膚へのアーテミン投与、あるいはホットプレートによる熱刺激を加えたところ、いずれもマンガン造影MRIで視床下部、扁桃体に造影効果が確認された。次にアーテミン投与群に熱刺激を加えたところ、各々の単独あるいは熱刺激単独刺激よりも視床下部、扁桃体、皮質感覚野にさらに強い造影効果が確認された。この現象は皮膚からアーテ

ミン中和抗体の投与によって減弱した ( 図 5 )

D . 考察 :

アトピー性皮膚炎では皮膚局所におけるアーテミンの蓄積がなんらかの形で中枢神経を増感させることによって痒みが誘導されるのではないかと考えられた ( 図 6 )

E . 結論 :

アーテミンはアトピー性皮膚炎の既存治療に抵抗性を示す痒みの分子標的となりうると考えられた ( 図 6 )

F . 健康危険情報  
該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1: Lee J, Shin Y, Murota H. Oligonol Supplementation Modulates Plasma Volume and Osmolality and Sweating After Heat Load in Humans. *J Med Food*. 2015 Jan 20. PubMed PMID: 25602687.
- 2: Nakano-Tahara M, Terao M, Nishioka M, Kitaba S, Murota H, Katayama I. T Helper 2 Polarization in Senile Erythroderma with Elevated Levels of TARC and IgE. *Dermatology*. 2015 Jan 8. PubMed PMID: 25572944.
- 3: Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kitazawa H, Nozaki M, Shigematsu Y, Yoshida K, Niizeki H, Motomura K, Sago H, Takimoto T, Inoue E, Kamemura N, Kido H, Hisatsune J, Sugai M, Murota H, Katayama I, Sasaki T, Amagai M, Morita H, Matsuda A, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):824-830.
- 4: Koguchi-Yoshioka H, Wataya-Kaneda M, Yutani M, Murota H, Nakano H, Sawamura D, Katayama I. Atopic Diathesis in Hypohidrotic/Anhidrotic Ectodermal Dysplasia. *Acta Derm Venereol*. 2014 Oct 1. doi: 10.2340/00015555-1978.
- 5: Murota H, Matsui S, Ono E, Kijima A, Kikuta J, Ishii M, Katayama I. Sweat, the driving force behind normal skin: An emerging perspective on functional biology and regulatory mechanisms. *J Dermatol Sci*. 2015;77:3-10.
- 6: Kurata R, Futaki S, Nakano I, Tanemura A, Murota H, Katayama I, Sekiguchi K.

Isolation and characterization of sweat gland myoepithelial cells from human skin. *Cell Struct Funct*. 2014;39:101-12.

- 7: Yang L, Fujimoto M, Murota H, Serada S, Fujimoto M, Honda H, Yamada K, Suzuki K, Nishikawa A, Hosono Y, Yoneda Y, Takehara K, Imura Y, Mimori T, Takeuchi T, Katayama I, Naka T. Proteomic identification of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K as a novel cold-associated autoantigen in patients with secondary Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Feb;54(2):349-58.
- 8: Furue M, Onozuka D, Takeuchi S, Murota H, Sugaya M, Masuda K, Hiragun T, Kaneko S, Saeki H, Shintani Y, Tsunemi Y, Abe S, Kobayashi M, Kitami Y, Tanioka M, Imafuku S, Abe M, Inomata N, Morisky DE, Katoh N. Poor adherence to oral and topical medication in 3096 dermatological patients as assessed by the Morisky Medication Adherence Scale-8. *Br J Dermatol*. 2015, 172:272-5.
- 9: Yang F, Tanaka M, Wataya-Kaneda M, Yang L, Nakamura A, Matsumoto S, Attia M, Murota H, Katayama I. Topical application of rapamycin ointment ameliorates *Dermatophagoides farinae* body extract-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Exp Dermatol*. 2014, 23:568-72.
- 10: Terao M, Tani M, Itoi S, Yoshimura T, Hamasaki T, Murota H, Katayama I. 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 1 specific inhibitor increased dermal collagen content and promotes fibroblast proliferation. *PLoS One*. 2014 25;9:e93051.

( 日本語論文 )

1. 室田浩之 【アトピー性皮膚炎治療の最前線】痒み *Derma*. 2014.11(224);38-44
2. 室田浩之 診療の秘訣 アトピー性皮膚炎の汗対策指導 *Modern Physician* 2014.10;34(10);1231
3. 室田浩之 夏季のアトピー性皮膚炎悪化対策 *日本医事新報* 2014.09(4715);63
4. 室田浩之 アトピー性皮膚炎悪化因子の検証 汗と温度に関する最近の知見 *西日本皮膚科* 2014.06;76(3);189-193
5. 室田浩之 発汗能を制御し皮膚恒常性保持能力を回復させる試み *コスメトロジー研究報告* 2014.09;22;168-171
6. 室田浩之 アトピー性皮膚炎における発汗障害 *皮膚病診療* 2014.08;36(8);700-705

7. 室田浩之 新・皮膚科セミナー 汗 生理と病態の全て アトピー性皮膚炎における発汗障害 日本皮膚科学会雑誌 2014.06;124(7);1289-1293
  8. 室田浩之 【最近のトピックス2014 Clinical Dermatology 2014】 皮膚疾患の病態 温まるとなぜかゆいのか? 臨床皮膚科 2014.04;68(5);47-50
  9. 室田浩之 【痒疹の粘り強い治療】 内服・全身療法(かゆみ作働薬) Derma. 2014.02(214);41-47
2. 学会発表
- 1) 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
  - 2) 室田浩之 皮膚科からみた生活指導 PAD フォーラム 大阪 2014.3/21
  - 3) 室田浩之 発汗と温熱感覚の基礎研究から考えるアトピー性皮膚炎悪化因子対策 日本皮膚科学会東京支部学術大会 2014.2/15-2/16
  - 4) 室田浩之 日本アレルギー学会春季臨床大会 教育セミナー ーから考えるアトピー性皮膚炎の痒みとその対策 2014.5/10-5/11
  - 5) 室田浩之 日本皮膚科学会総会 教育講演 皮膚アレルギーの汗対策 2014.5/30-6/1
  - 6) 室田浩之 日本皮膚科学会総会 イブニングセミナー アトピー性皮膚炎(小児から成人まで) 2014.5/30-6/1
  - 7) 室田浩之 日本乾癬学会学術大会 ランチョンセミナー 乾癬のかゆみの特徴:皮膚-脳相関の視点からアトピー性皮膚炎と対比する 2014.9/19-9/20
  - 8) 室田浩之 日本皮膚アレルギー接触皮膚炎学会 セミナー アトピー性皮膚炎の痒みアップデート:皮膚と脳の対話 2014.11/22-23

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)  
該当なし

図1: アーテミンはサブスタンス P によって線維芽細胞から誘導される皮膚の温感の感受に影響を与える因子である

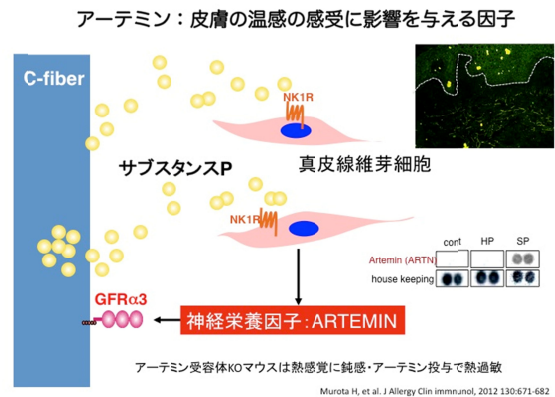


図2(下): 痒みを伴う皮膚疾患におけるアーテミンの発現パターン。アトピー性皮膚炎と貨幣状湿疹で顕著。

### PROTOCOL

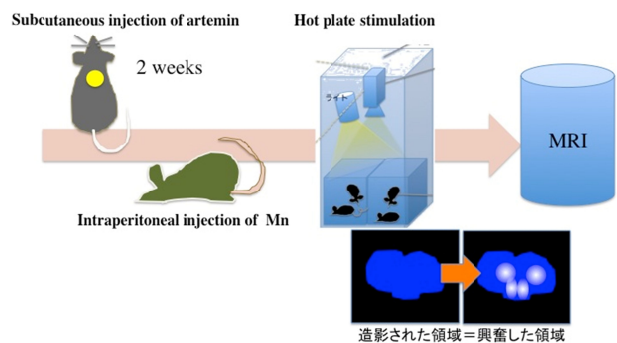


図3(下): アーテミンを投与したマウスを38°Cの環境におくと全身を搔破する動作を見せる。



図4(下): 皮膚炎局所でのアーテミン蓄積が脳を増感し、皮疹のないところも痒くなる?

局所皮膚におけるArteminの蓄積が中枢神経を増感させる?

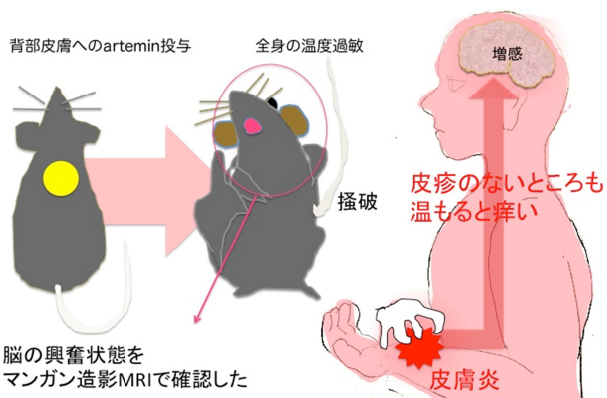


図5(下): アーテミンの中和抗体は脳の異常な興奮を抑制できる

The effect of artemin-neutralization on excitation of brain

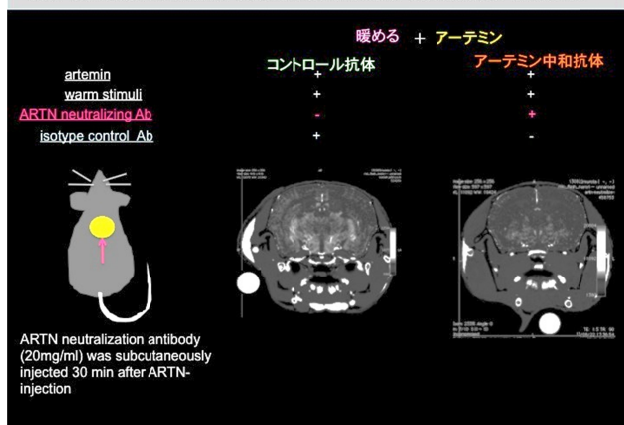


図6(下): アーテミンの中和が痒がる脳を改善する

皮膚から『痒がる脳』を改善できる

