

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。

B．方法：

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。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。

皮膚表面の刺激が中枢あるいは末梢神経の影響を受け増感されることで通常はかゆみに感じられない刺激がかゆみに感じられることがある（アロネシス）。私達は近年、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: 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 (3 5 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 antimicrobial antibody: autoimmune acanthosis nigricans? **Case Rep Dermatol.** 2012 Jan;4(1):85-91.
- 7: Otsuka K, Kotobuki Y, Shiraishi 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.
- 12: 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 β -HSD1 in epidermis. *Exp Dermatol.* 2013 Nov 13. doi: 10.1111/exd.12284
- 13: 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.
- 14: Itoi S, Terao M, Murota H, Katayama I. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase 1 contributes to the pro-inflammatory response of keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013 Oct 18;440(2):265-70.
- 15: 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.
- 16: 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 β Activation. *J Invest Dermatol.* 2013 Jul 30. doi: 10.1038/jid.2013.323.
- 17: 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.
- 18: 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.
- 19: 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.
- 20: 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.
- 21: 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.
- 22: Terao M, Itoi S, Murota H, Katayama I. Expression profiles of cortisol-inactivating enzyme, 11 β -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.
- 23: Murota H, Katayama I. Reply: To PMID 22770266. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Mar;131(3):928-9.
- 24: 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.
- 25: 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.
- 26: 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.
- 27: 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.
- 28: 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.
- 29: **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.
- 30: 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.
- 31: 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.

- 32: 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.
- 33: 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.
- 34: Terao M, Tani M, Itoi S, Yoshimura T, Hamasaki T, **Murota H**, Katayama I. 11 β -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

15. 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
 - 16.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)
 17. 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)
 18. 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)
 19. 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
 20. 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
 - 21.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
 - 22.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
 - 23.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
 - 24.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
 - 25.室田浩之 新・皮膚科セミナーium 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
 26. 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
 27. 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) 北場俊、室田浩之、高橋 彩、松井佐起、片山一郎 . 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、片山一郎 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) 1) 片山一郎、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

- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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 一朗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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 室田浩之 皮膚科からみた生活指導 PAD フォーラム 大阪 3/21
- 12) 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 2/15-2/16
- 13) 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 一から考えるアトピー性皮膚炎の痒みとその対策 5/10-5/11
- 14) 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 5/30-6/1

15) 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) 5/30-6/1

16) 室田浩之 日本乾癬学会学術大会 ランチオンセミナー 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 9/19-9/20

17) 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 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

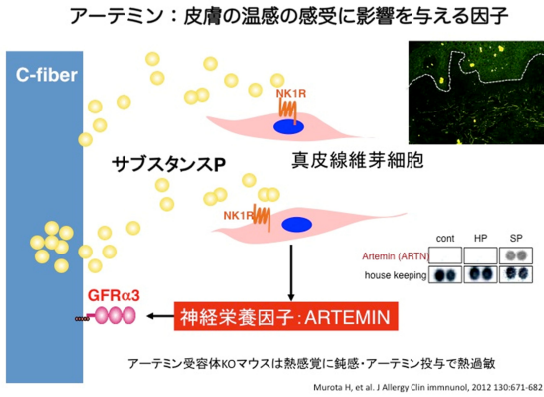


図2(下): 痒みを伴う皮膚疾患におけるアーテミンの発現パターン。アトピー性皮膚炎と貨幣状湿疹で顕著。

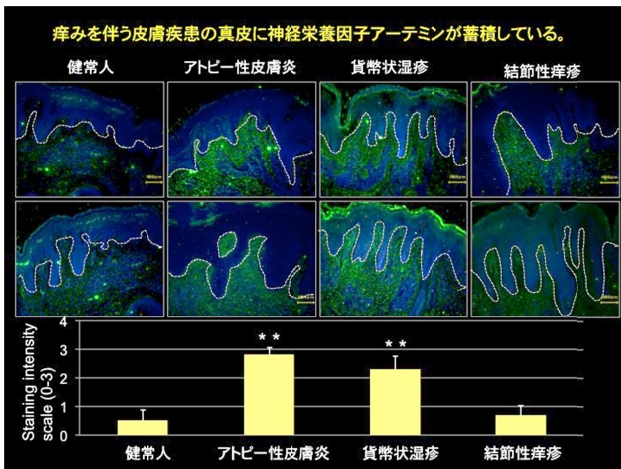


図3(下): アーテミンを投与したマウスを38の環境におくと全身を搔破する動作を見せる。



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？

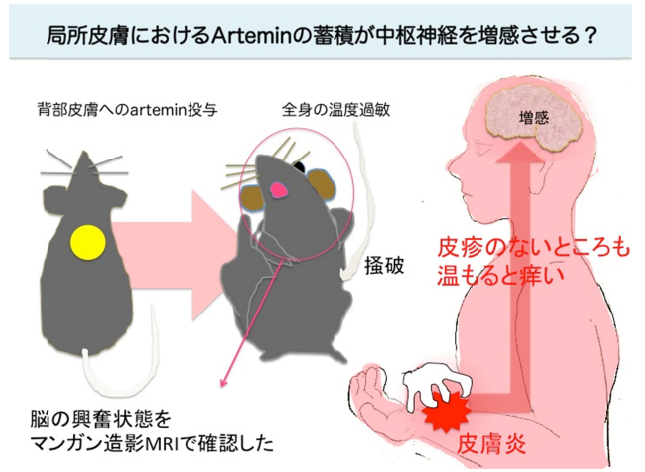


図5(下): アーテミンの中和抗体は脳の異常な興奮を抑制できる

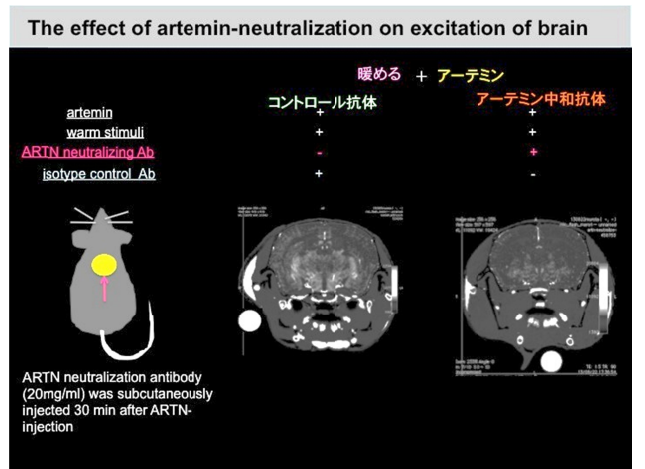


図6(下): アーテミンの中和が痒がる脳を改善する

