

# マルホ皮膚科セミナー

2019年3月28日放送

「第67回日本アレルギー学会 ⑥ シンポジウム17-3

かゆみのメカニズムと最近のかゆみ研究の進歩」

九州大学大学院 皮膚科  
診療講師 中原 真希子

## はじめに

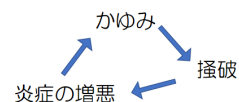
かゆみは、かきたいとの衝動を起こす不快な感覚と定義されます。皮膚疾患の多くはかゆみを伴い、アトピー性皮膚炎においてはかゆみが診断基準の基本項目にもあげられる重要な要素となっています。執拗なかゆみの持続により、集中力の低下や不眠が生じ日常生活に悪影響を及ぼし、QOLの低下を招きます。また、かゆみに伴う掻破によって皮膚の炎症が増悪しさらにかゆみが強くなるという悪循環（itch scratch cycle）が生じ、かゆみを伴う皮膚疾患の病態にも大きくかかわっています。本日は、かゆみのメカニズムについて最近のトピックも交えて概説いたします。

かゆみとは・・・

『かゆみとは掻きたいという衝動をおこす不快な感覚である』

→ QOLの低下  
(集中力の低下、不眠)

→ itch scratch cycle



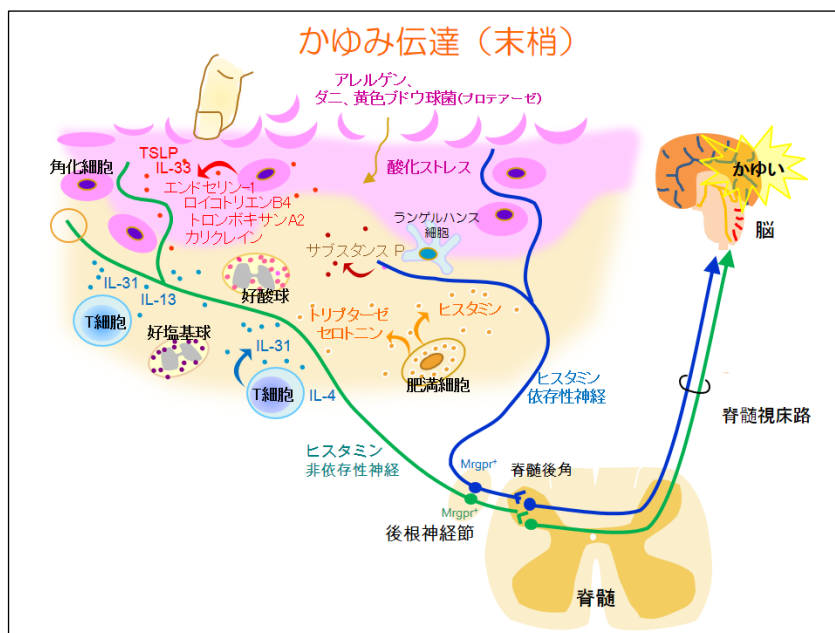
## 1. かゆみの末梢性機序

### 1) 末梢のかゆみ伝達

皮膚でのかゆみ刺激は末梢の感覚神経によって脊髄後角を介して中枢に伝達されます。この末梢神経の細胞体は後根神経節に存在し、そこから皮膚と脊髄後角に神経線維を伸ばしています。内因性、外因性のかゆみ惹起物質は末梢の感覚神経に発現する各々の受容体に作用して神経を活性化させます。受容体を刺激したのちに、中枢神経系へと

伝達されかゆみを感じます。

かゆみを伝達する末梢・中枢神経は、ヒスタミン依存性とヒスタミン非依存性の少なくとも2種類の神経経路が同定されています。これらの2つのシステムは密接に連携していますが、中枢へ伝達する脊髄神経を含め、互いに独立して存在していると考えられています。どちらの経路が主体であるのかは、疾患や病態によって異なり、治療反応性の相違となって表れます。



ヒスタミンは基本的に急性のかゆみに関連しており、主に肥満細胞によって産生放出されます。ヒスタミンは蕁麻疹のかゆみなど、急性の痒みを引き起こしますが、多くの慢性的なかゆみを伴う疾患では、ヒスタミンの関与は乏しいと考えられています。

慢性的なかゆみは、ヒスタミン非依存性の神経経路によって誘導されます。ヒスタミン非依存性神経は、様々なかゆみ受容体を発現しており、ヒスタミン以外の種々の内因性・外因性のかゆみ物質によって活性化されます。

## 2) かゆみに関与する様々な起痒物質

かゆみを惹起する起痒物質も、ヒスタミン以外にも様々なものが報告されています。

IL-31は主にTh2細胞より産生されるサイトカインですが、主にかゆみを起こす物質として、その役割が注目されています。IL-31の受容体はIL-31 receptor A (IL-31RA)と oncostatin M receptor (OSMR)の二量体で、末梢神経や表皮角化細胞などに発現しており、IL-31は末梢神経に発現する受容体に直接作用しかゆみを起こします。さらにIL-31はかゆみの誘導だけでなくかゆみを伝達する

起痒物質	受容体
ヒスタミン	H1R/H4R
セロトニン	5HT2受容体
プロテアーゼ (トリプターゼ, カリクレイン, カテプシンスなど)	PAR2/PAR4
サブスタンス P	NK1受容体
エンドセリン-1	ETAR
IL-31	IL-31RA/OSMR
IL-4/13	IL-4Ra
TSLP	IL-7Ra/TSLP受容体
IL-33	ST-2
ロイコトリエンB4	BLT1
トロンボキサンA2	TP受容体
胆汁酸	TGR5
リソフォスファチン酸	LPA受容体
酸化ストレス、温度刺激など	TRPA1
クロロキン、BAM8-22	MrgprA3/C11(マウス) MrgprX1(ヒト)

**IL-4/IL-13**

- 末梢神経に発現する受容体に直接作用する
- 急性のかゆみは起こさない
- ヒスタミン、IL-31、TSLPのかゆみの閾値を低めることで、通常かゆみが起こらない濃度でもかゆみが生じるようにする

Landon KO et al. Cell 171:217, 2017

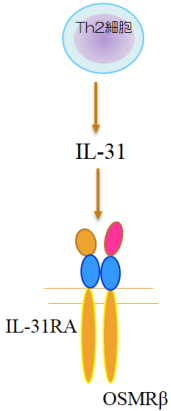
神経の発達や伸長などにも影響を及ぼしています。

現在、アトピー性皮膚炎に対し、抗 IL-31 受容体抗体であるネモリズマブの第Ⅲ相臨床試験が施行中です。第Ⅱ相国際共同臨床試験において、ネモリズマブはアトピー性皮膚炎のかゆみと炎症をどちらも有意に減少させており、今後の臨床使用が期待されます。

また近年我々は、T細胞において IL-31 産生に Epas1 という転写因子が重要であることを明らかにしました。Epas1 はかゆみ治療のターゲットとなりうると考えています。

そのほか、TSLP や IL-33 などの Th2 型の免疫反応を誘導・促進するサイトカインの受容体も末梢神経に発現しており、アトピー性皮膚炎などのかゆみにかかわっていることが推測されています。

**IL-31**



- 末梢神経に発現する受容体に直接作用して、かゆみを起こす
- かゆみを伝達する神経の伸長を促す
- 抗IL-31受容体抗体（Nemolizumab）はアトピー性皮膚炎の第Ⅱ相国際共同試験において、炎症と痒みをどちらも有意に抑制した
- T細胞におけるIL-31の産生に、Epas1（転写因子）が重要である

Nemoto O, et al. Br J Dermatol.174:296,2016  
Yamamura K et al, Nat Commun 8:13946, 2017

### 3) IL-4、IL-13 によるかゆみ過敏

近年、IL-4 や IL-13 の受容体が末梢神経に発現していること、IL-4、IL-13 が急性のかゆみは起こさないものの、慢性のかゆみに関与していることが報告されました。IL-4 や IL-13 の存在下では、ヒスタミン、IL-31、TSLP のかゆみの閾値がさがり、通常かゆみが生じない濃度でもヒスタミン、IL-31、TSLP によるかゆみが生じるようになります。抗 IL-4RA 抗体であるデュピルマブは、アトピー性皮膚炎のかゆみを比較的早期に有意に減少させますが、皮膚の炎症とかゆみのどちらも制御していると考えられています。

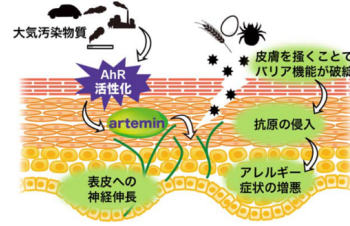
### 4) アトピー性皮膚炎では温もると痒い？ アーテミンの関与

Murota らは、アトピー性皮膚炎の病変部に強く発現する神経栄養因子の一つであるアーテミンが「温もると痒い」現象を引き起こすことを報告しました。マウスの皮内にアーテミンを投与すると、常温では変化はないものの、38度の温かい環境では激しく皮膚をさするような動作をします。このことから皮膚におけるアーテミンの異常な蓄積が「温もると痒い」現象に関連していると考えられています。

また、このアーテミンは、大気汚染物質による慢性皮膚炎の機序にも関与していることが

**アーテミン**

- 神経伸張因子の一つ
- アトピー性皮膚炎の病変部に高発現し、「ぬくもるとかゆい」という現象を起こす
- 大気汚染物質による慢性皮膚炎の機序にも関与している



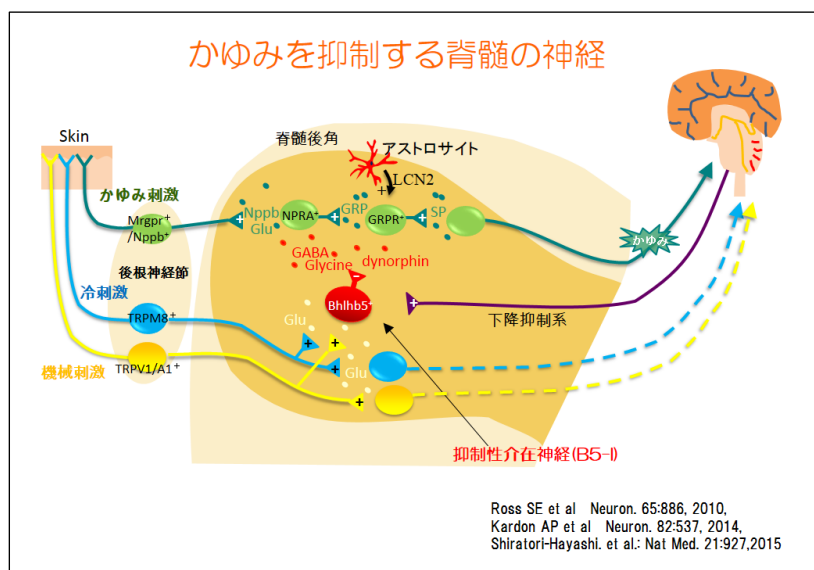
Murota H, et al: J Allergy Clin Immunol.130:671,2012  
Hidaka T et al, Nat Immunol 18:64, 2017

Hidaka らにより報告されました。大気汚染物質内には芳香族炭化水素受容体 (AhR) を活性化する成分が多く含まれますが、マウスの表皮に活性化した AhR を高発現させると皮膚炎を自然発症します。このマウスでは、AhR 刺激により表皮のアーテミンが高発現しており、それにより表皮内に神経が伸張してかゆみ過敏となります。さらに、かゆみ過敏により搔破が増え、皮膚のバリアが障害されて、皮膚炎が生じると報告されています。

## 2. 中枢性のかゆみ

### 1) 脊髄から脳へのかゆみ伝達

皮膚からのかゆみ情報は脊髄後角から脊髄視床路を通して脳へ伝達されます。脊髄において、痛み刺激を伝達せずにかゆみ刺激のみ伝達する神経の存在が報告され、脊髄におけるかゆみ伝達経路も徐々に明らかになってきました。かゆみを伝達する末梢感覚神経から脳性ナトリウム利尿ペプチド (Nppb) が放出されると、その受容体である、心房性ナトリウム利尿ペプチド受容体 (NPRA) を発現する脊髄後角の神経に伝達されます。さらに、その神経から、ガストリン放出ペプチド (GRP) が放出され、その GRP の受容体を発現する脊髄後角神経に作用するという、脊髄におけるかゆみ伝達経路が提唱されています。



### 2) かゆみの抑制性神経

脊髄には脳へと刺激を伝えていく神経以外に、数多くの介在神経が存在しネットワークを形成しています。近年、脊髄後角で Bhlhb5 という分子を発現している介在神経がかゆみを抑制する作用があるということが示されました。この Bhlhb5 陽性介在神経は、痛みや冷感を伝達する末梢神経刺激によって活性化し、ダイノルフィンやグリシン、GABA などの抑制性の伝達物質を放出します。これらが、脊髄後角の GRP 受容体陽性神経に作用すると、かゆみシグナルが抑制され、かゆみが軽減するのです。かゆみがあるときに、たたくなどの痛み刺激や冷やすなどの冷感刺激を加えると一時的にかゆみは軽くなることは、日常生活でも経験しますが、この反応にはこれらの抑制性の介在神経が関与しているのです。

### 3) アトピー性皮膚炎でのアストロサイトの役割

感覚神経そのものだけでなく、グリア細胞の一つであるアストロサイトもアトピー性皮膚炎などの慢性のかゆみに関与していることがわかってきました。湿疹部位の感覚をつかさどる脊髄後角領域では、アストロサイトの活性化がみられます。そしてその活性化アストロサイトはSTAT3 依存性にリポカリン2 (LCN2) を産生することでかゆみを増強しています。

このように、かゆみを抑制する機構、増強する機構など複雑にかゆみ感覚は制御されています。

### おわりに

近年、かゆみのメカニズムが注目されるようになり、かゆみを特異的に伝達する脊髄レベルや末梢レベルの神経が存在することや、多くのかゆみ惹起物質の関与が明らかになってきました。今後のさらなるメカニズムの解明と個々のかゆみ惹起物質に対する新たな治療薬開発と実用化が期待されます。