

アトピーの痒みはなぜ慢性化するの？

「アトピーの痒みがピタッと止まる薬があったら…」

痒くなければ掻き壊しもなく、皮膚の炎症も治まりやすくなるでしょう。実際にそんな薬が開発されるのも夢ではない、画期的な研究成果をご紹介します。

取材・文／末村成生 イラスト／佐藤加奈子



九州大学大学院薬学研究院
ライフィノベーション分野
監修 津田 誠教授

痒みの研究が進化している

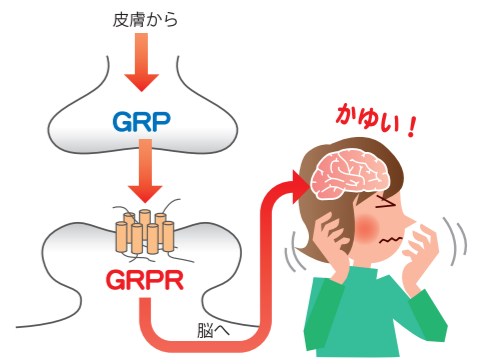
痒みを直接抑えることができる薬は今のところ存在しません。現在、アトピー性皮膚炎の治療に使われている薬は、皮膚の炎症を抑えるためのものだからです。薬で炎症を抑えた結果、痒みも治まってくるわけです。

痒みに直接アプローチする薬が存在しないのは、今までのアトピー研究において、皮膚を対象としたものが主流だったためと考えられます。痒みそのものに関する研究は少なく、痒みを感じる仕組みもほとんどわからなかったのです。

ところが近年では、痒みを伝える神経に着眼した研究が増えてきて、様々なことがわかってきました。「痒み」はこれまで「弱い痛み」と考えられていたのですが、ここ6〜7年で、痒みだけを伝達する神経回路などが次々と発見されました。

痒みを感じるメカニズム

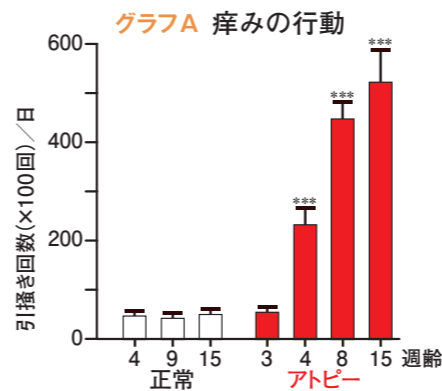
痒みを伝える物質がよく知られているのは、GRP（ガストリン放出ペプチド）と呼ばれるタンパク質。脊髄の中にGRPがたくさん出ると痒くなるのがわかってきました。その仕組みを簡単に説明しま



しょう。皮膚からの痒みシグナルが神経に伝わるとGRPが出て、他の神経に発現しているGRPR（GRPの受容体）にくっつきます。それが次の神経細胞（ニューロン）に情報を伝え、さらに複雑な回路を経て脳に達することで痒みを感じます。

GRPとGRPRの発見によって痒みの研究は一気に進み、痒みを感じる仕組みの一端が見えてきました。ただしこれは急性の痒み（様々な要因で日常的に感じる一過性の痒み）のメカニズムで、アトピー性皮膚炎などで痒みが慢性化した場合はどうなるのでしょうか？

痒みは本来、皮膚に侵入しようとする異物を知らせ、掻くことで除去するという自己防衛反応と考えられます。このような正常な痒みは短期的に治まってしまいます。



慢性の痒みには別のメカニズムがある

しかし、アトピー性皮膚炎などの慢性的な痒みにおいては、過度に掻くことで皮膚炎が悪化し、さらに強い痒みを感じてしまうという悪循環に陥ります。慢性化した病的な痒みには、急性の痒みとは違った仕組みがあるのでしょうか？

これから紹介する研究は、どのようなメカニズムで痒みが慢性化するのかを明らかにしようとするものです。

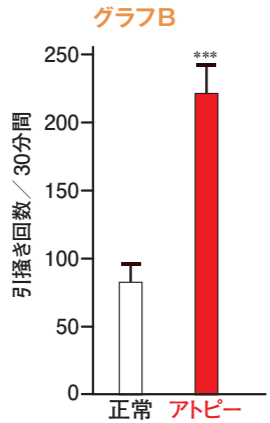
九州大学津田教授らの研究チームは、アトピー性皮膚炎のモデルマウス（以下、アトピーマウス）を使って実験を行いました。

グラフAをみてください。アトピーマウスの痒み行動（引掻き回数）は週齢を重ねることに増えていき、15週間も経つとほぼピークに達します。生後15週のアトピー

マウスの毛をそって皮膚を観察すると、引掻き傷だらけで人のアトピー性皮膚炎とそっくりな状態です。

通常の痒みでは、脊髄の中にGRP（ガストリン放出ペプチド）が出て神経活動が高まります。アトピーマウスでも同じことが起こっていて、脊髄後角の神経細胞（ニューロン）が活性化します。

次に、人為的にGRPを投与するとどのような変化が起こるかを調べました。すると、アトピーマウスも正常なマウスも痒みが増し、激しく掻くようになりました。このときのマウスの状態を30分間観察したものがグラフBです。正常なマウスは100回弱ぐらい掻いていましたが、アトピーマウスはその2倍以上掻いていることがわかります。これは、アトピーマウスでGRPの感受性が高まっていることを示します。



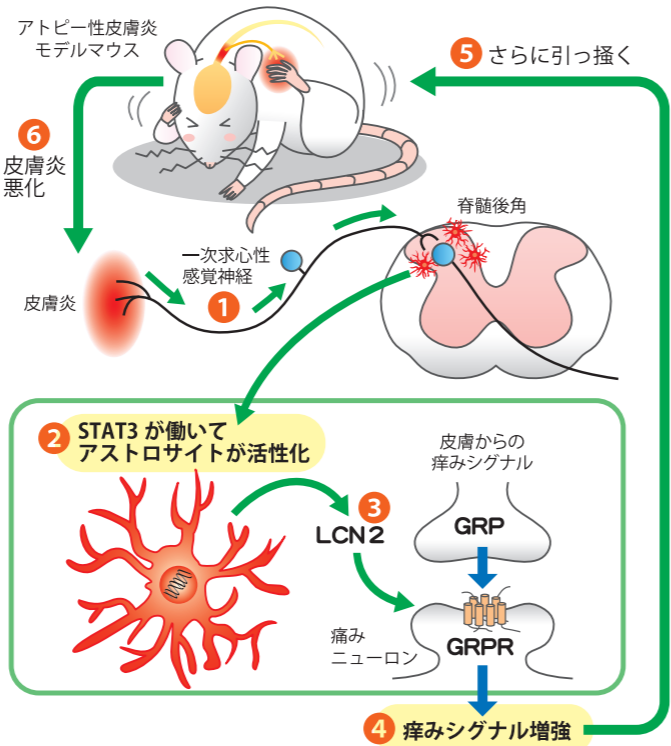
このように予測できるのは、アトピーマウスのGRPもしくはGRPRの量が増えているのではないかと

慢性的な痒みの原因はアストロサイトだった

津田教授らが次に注目したのはグリア細胞。グリア細胞とは、神経細胞（ニューロン）と共に神経系を構成する細胞ですが、神経細胞のように電気的信号を発生させないため神経活動から少し離れた副次的役割を担っていると考えられてきました。ところが最近の研究では、グリア細胞が神経活動に重要な働きを持っていることがどんどん明らかになっていきます。

グリア細胞の変化を正常マウスとアトピーマウスで比べてみるとアトピーマウスではアストロサイト（3種あるグリア細胞のひとつ）が活性化していました。アストロサイトは症状がひどくなる（慢性化する）ほど活性化し、それも掻き壊しが激しい部分に顕著でした。アトピーマウスでも、皮膚炎が出現する頃のアストロサイト活性は正常なマウスと変わらないことから、アトピーの慢性化とアストロサイトの活性化には相関関係があることがわかります。

アストロサイトは活性化している



さらに詳しく調べると、STAT3というタンパク質がアストロサイト内で働いていました。STAT3が反応するとアストロサイトが活性化するので、STAT3の働きを抑制してみるとアトピーマウスの痒みも治まります。

さらに、アトピーマウスの脊髄のアストロサイトでもリポカイン2という遺伝子が作られることもわかりました。リポカイン2にはGRP（ガストリン放出ペプチド）の作用を強める働きがあり、リポカイン2が増えるほど痒みは強くなります。

皮膚ダメージを減らす方法

これらの事実から、アトピー性皮膚炎の痒み慢性化の原因は、アストロサイト（グリア細胞）にあると考えられるのです。

今すぐには実行できることもありません。それは、アストロサイトをなるべく活性化させないこと。そのためには皮膚のダメージを減らすことが大切です。アトピーマウスの実験中、掻き壊しの激しいマウスの爪を切ってみたところ、なんと皮膚炎が治ってしまったそう。人間の

場合も掻かずにダメージを減らすことは効果的だと考えられますが、掻くのを我慢するのはなかなか難しいことです。なるべく皮膚を刺激しないように爪の手入れを行い、ミトンなどを活用するのもよいでしょう。日常的なスキンケアでも皮膚への刺激を減らすことができます。あとびナビでも、「スキンケアだけで皮膚炎がほとんどなくなった」という報告をいただくことがあります。このようなケースでは、適切なスキンケアを行うことで痒みが減り、掻くことが少なくなると症状が改善されたと考えられます。

アトピー治療は「炎症を抑える」「痒みを抑える」「バリア機能を改善する」といったケアを三位一体で行っていくのが理想的です。痒み慢性化の原因を突き止めた今回の研究は、痒みを抑えるという観点からアトピー治療を大きく前進させる成果をもたらしてくれることでしょう。