

倉石 泰 (Yasushi KURAISHI)

富山大学・院医薬・応用薬理

(Laboratory of Applied Pharmacology, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama)

痒み^{かゆ}は、皮膚と皮膚に隣接した粘膜にのみ生じ、掻きたいとの衝動を引き起こす感覚である。痒いところを掻けない、あるいは掻いても痒みが軽減されない場合はイライラ感が強くなる。また、痒みによる強い搔爬が長期間に及ぶ場合は組織障害を誘発・増大することがある。アレルギーは痒みを伴うことが多く、粘膜のアレルギーである花粉症による痒みと、皮膚のアレルギーである蚊刺症による痒みは多くのヒトが経験する。

ブタクサ花粉をアジュバント (alum) と共に繰り返し投与して感作したマウスの眼瞼結膜 (粘膜) に花粉アレルギー (ブタクサ花粉抽出物) を投与すると痒み様反応 (後肢による掻き行動) を引き起こした。この痒み様反応は、マスト細胞の欠損でほぼ消失し、 H_1 ヒスタミン受容体遮断薬により部分的ではあるが有意に抑制されたことから、即時型アレルギーの痒みにマスト細胞から放出される histamine が関与するとの考えを支持する。一方、同じ感作状態のマウスの皮膚に花粉アレルギーを投与して引き起こされた痒み様反応は、血管透過性亢進を顕著に抑制した用量の H_1 ヒスタミン受容体遮断薬で抑制されなかった。従って、皮膚の即時型アレルギーの痒みにはマスト細胞からの histamine 遊離以外の機序が重要な役割を果たすと推定された。花粉のみ (アジュバント無し) で感作したマウスでは、花粉アレルギーの眼瞼結膜への投与では痒み様反応を引き起こさなかったが、その皮内注射が痒み様反応を引き起こした。花粉のみによる感作では血清中 IgG_1 濃度が増加したが IgE 濃度は増加しなかった。高親和性 IgG 受容体 $Fc\gamma RI$ が真皮に加え後根神経節内の一次感覚ニューロンに発現し、感作マウスに花粉アレルギーを皮内注射するとアレルギーが皮膚内の神経線維に結合した。感作マウスから IgG を精製し、健常マウスにこれを皮内注射後に花粉アレルギーを皮内注射することにより痒み様反応が引き起こされたが、花粉アレルギー- IgG 複合体を皮内注射しても痒み様反応は引き起こされなかった。従って、皮膚内の一次感覚神経上の $Fc\gamma RI$ に抗原特異的 IgG_1 が結合した感作状態では、抗原暴露による IgG_1 の架橋により一次感覚神経が興奮することも、皮膚の即時型アレルギーの機序の一つであると考えられる。

マウスが生まれて初めて蚊刺を受けても即時型の痒み様反応を示さないが、蚊刺を繰り返すと即時型の痒み様反応が次第に増加した。 H_1 ヒスタミン受容体遮断薬は、蚊刺による血管透過性亢進を抑制した用量で、痒み様反応を抑制しなかった。蚊刺の繰り返しにより、血清中 IgG_1 濃度が増加したが、 IgE 濃度は軽度の増加傾向が見られたのみであった。蚊アレルギー (雌蚊の唾液腺抽出物) による感作とチャレンジでも、マスト細胞が関与する血管透過性が観察されたが、痒み様反応は histamine とマスト細胞に依存しなかった。種々の阻害薬や拮抗薬の影響を調べた結果、lipoxin A_4 (arachidonic acid の 5-lipoxygenase 代謝産物の 1 つ) が蚊アレルギーの痒み様反応に関与することが明らかとなった。Lipoxin A_4 は、感作マウスの皮膚に存在する CD4 陽性 T 細胞から産生され、オートクリン的に作用することで、アレルギー性の痒みを増大させるようである。CD4 陽性 T 細胞はプロテアーゼ granzyme A を産生・放出し、これが一次感覚神経 (および表皮ケラチノサイト) に存在する PAR_2 プロテアーゼ活性化受容体を刺激することが機序の 1 つと考えられる。感作マウスの皮膚から得られた CD4 陽性 T 細胞に蚊アレルギーを投与しても lipoxin A_4 の産生は刺激されないが、感作マウスの皮膚から得られた樹状細胞と共培養することで蚊アレルギー投与により lipoxin A_4 の産生が増大した。樹状細胞には $Fc\gamma RI$ が発現しており、感作樹状細胞に蚊アレルギーが作用すると interleukin-18 の産生を介して CD4 陽性 T 細胞に情報を伝達する可能性がある。要約すると、アレルギーによる即時型の皮膚の痒みは、抗原特異的 IgG_1 の増加によっても生じ、樹状細胞-CD4 陽性 T 細胞を介した系と感覚神経への直接作用の少なくとも 2 つの経路が関与すると考えられる。