

## 皮膚の搔痒に対する温熱療法

東海大学医学部長

坂部 貢

(聞き手 池田志孝)

---

皮膚の搔痒に対するいわゆる温熱療法は、どの程度支持されているのかで教示ください。

〈東京都開業医〉

---

**池田** 坂部先生、いろいろなかゆみがあると思うのですが、どのようなメカニズムでかゆみは起きているのでしょうか。

**坂部** 皮膚のかゆみに熱刺激は有効なのかどうか、一言で言えばそういう質問なのかと思いますが、皮膚の感覚、特にかゆみや痛みに関するメカニズムを総論的にまずお話ししないとイケないかと思います。最近注目されているものに一過性受容器電位チャンネル、一般的にTRP、トリップと呼んでいます。化学刺激とか温度を受容してスイッチが入るような、そういった受容体が注目されています。

そのTRP受容体は幾つかサブファミリーというのがあり、熱刺激に対して反応するような受容体、特に43度以上の熱に受容するようなTRP-V1と呼ば

れるものがあります。そういったものは、熱い刺激が皮膚に入ったときに、まずはかゆみを惹起する反応を示すのですが、逆にそのスイッチが入った後、非常に短時間で脱感作が起こって、そのかゆみを抑えることが、わかっています。

そのほか、52度ぐらいの高い温度でスイッチするようなTRP-V2と呼ばれるものもあり、また、32~39度ぐらいまで、我々がお風呂として入るにはかなりぬるいと感じるぐらいのものでは、TRP-V3と呼ばれるものがあります。

そのほかにも冷たい刺激、25~28度ぐらいでスイッチが入るようなTRP-M8と呼ばれるものがありますが、これは我々の研究室と国立医薬品食品衛生研究所でクローニングした経験があります。そのほか17度ぐらいのかなり

低い温度でスイッチが入るようなTRP-A1と呼ばれるものもあります。これは温度だけではなくて、例えばホルムアルデヒドとか、化学物質に対する受容体なども兼ねているものです。

今回の話で、温かい刺激、熱い刺激というところであれば、一番関係してくるのは最初に話したTRP-V1とV2です。ただ、TRP-V1と冷感刺激を受容するTRP-A1は、かなり共有しているところがあって、その刺激が脊髄の感覚神経に入っていくときにお互いが競合することがあり、そういったことが温熱刺激を与えるとかゆみが抑えられる一つのメカニズムとして考えられるかと思います。

**池田** 例えば、TRP-V1が刺激されると、TRP-A1も刺激される。

**坂部** 一緒に刺激されてしまう。

**池田** 神経としては勘違いしてしまって、冷たい感覚も来たりすることで、かゆみが相殺されるのですね。

**坂部** はい。情報の入力相殺されるということです。

**池田** TRP-V1に関して、一度43度以上で刺激されると、1回かゆみが出るような感じなのですが、すぐにダウンレギュレーションというか、抑えられてきて、かゆみを感じなくなってしまいます。我々がちょっと熱いお湯に入ると、最初チリチリッとしますが、すぐに慣れてしまいますね。

**坂部** 慣れて、その温度に適応して

しまいます。熱い温泉に入った後でも、しばらくすると逆にちょっとぬるめの感覚があったりするの、こういった電位チャンネルのダウンレギュレーションによるものだと思います。あとは、そのほかのものが活性化されるということです。

**池田** TRP-A1などの活性化によって冷たくも感じてしまうということですね。TRP-V1などは神経細胞に発現されているのでしょうか。

**坂部** 自由神経終末の末端であるとか、例えば表皮だとケラチノサイト、表皮の細胞に発現していたり、そういった末梢の組織のかなり広いところに分布していることが、最近わかっています。

**池田** 通常の皮膚だと神経が皮膚表面に露出しているわけではないので、どうということかと思いますが、その表皮ケラチノサイトに温度が反応して、ケラチノサイトがレセプターを活性化する。それから神経のほうにもですか。

**坂部** 主にC fiberというC線維を介して脊髄の後ろのほうに入っていく経路だと思います。

**池田** ケラチノサイトはたくさんあるので、温熱を介してチャンネルが動いて神経に刺激が加わっていくということです。逆に言うと、表皮細胞でTRP-V1のダウンレギュレーションが起こると神経に行かなくなって、かゆみも忘れてしまうのですね。43度以上

と、52度ですね。

**坂部** 52度だとかなり、人間が急に入るのには非現実的な温度だと思いますので、いわゆる温泉などでいう高温浴、42~43度ぐらいがちょうどTRP-V1のスイッチが入るぐらいの温度かなと思います。

**池田** 43度以上がいいだろうという話ですが、TRP-V1以外にも、よくヒスタミンなどがありますね。そういったものに温度はどうなのでしょう。

**坂部** TRP-V1も一部ヒスタミンの受容体も持っているというか、ヒスタミンでもスイッチが入ることがわかっています。

**池田** 逆に言うと、ヒスタミンによるかゆみがTRPを通じて起こっている。そこで温熱をかけてTRPのダウンレギュレーションが起こると、ヒスタミンのかゆみもある程度抑えられる。

**坂部** 抑えられると思います。あと、V1はいわゆるタキキニン類、サブスタンスPでもスイッチが入ることがわかっていますので、総合的なかゆみのシグナルに対応していることが、少なくとも動物実験のレベルではわかっています。

**池田** 今のキーワードで、ヒスタミンも、サブスタンスPも出ました。サブスタンスPはよく神経末端から出てきて、肥満細胞を活性化させますね。表皮角化細胞も刺激されますが、そういったところにTRP受容体が絡んでい

る。

**坂部** 絡んでいて、いわゆるneurogenic inflammation、神経原性炎症と。

**池田** かゆみのループですね。

**坂部** はい。それに関係しているのかと考えられています。

**池田** 神経にTRP受容体があって、サブスタンスPやヒスタミンの刺激があったら、それも温熱である程度抑えられるのでしょうか。

**坂部** 抑えられる可能性があると思います。

**池田** こういったかゆみのループとか、TRPの受容体のことは主に動物実験で行われているのですか。

**坂部** 動物実験で行われていることが多いです。

**池田** よくTRPの1とか4とか、ノックアウトマウスで、フロアを熱くしておいて、どの温度までネズミが歩いていくかというのがありますよね。ああいうことで見つけられているのですか。

**坂部** そうですね。あとは交互にTRP受容体を発現させて、それもいろいろなV1を発現させるとか、M8を発現させるなどして、いろいろな化学物質を振りかけ、それに反応したときに、いわゆるカルシウム・インフラックスが起こるので、光るようにしてあげると、TRP受容体を刺激する、いろいろな未知のスクリーニングをすることができます。今その遺伝子導入した

イーストを使って、いろいろやろうとしているところです。

**池田** TRP受容体に反応する物質、カプサイシンもそうですね。

**坂部** はい。

**池田** カプサイシンも一時、かゆみを抑えるのではないかとということでしたが、こういうものがTRPを介して動いているわけですね。

**坂部** はい。ですから、実際、例えば39度ぐらいのぬるいお湯に入っても、そこにカプサイシンが入っていると多分43度ぐらいの感じになると思います。

**池田** 合わせ技のようなかたちですね。

**坂部** よく入浴剤などでもトウガラシの成分といってカプサイシンが入っているものがある、体がほてるような感じになるような効果効能が書いてある入浴剤があります。

**池田** そうということなのですね。なんであれが入っているのかと思って。よく高齢の方で「熱いお湯じゃないとだめだよ」と言って、周りに心臓に悪いからと言われているような方には、逆にカプサイシンを入れたようなお風呂で満足感が得られるのですね。

**坂部** 満足感が得られると思います

し、電気代も助かるのではないかと思います。

**池田** 確かに、高温を維持するために沸かし続けるのはたいへんですからね。非常におもしろいですね。逆に言うと、かゆみをとめるだけではなくて、皮膚の感覚をこういったものでコントロールできるのですね。

**坂部** はい。あとは、ハッカのような、メントールのような清涼感といますか、それもTRP受容体を介してスイッチが入ってきます。

**池田** 例えば夏場、お風呂に入っ、あがった後、ちょっと暑いなというときは、メンソール系のものを入れるとか。

**坂部** 冷感刺激を与えるような、TRP-M8はまさにメントールの受容体なので、25~28度ぐらいの温度でスイッチが入るものですから。

**池田** 例えば39度ぐらいのお風呂でも。

**坂部** メントールを入れておくと、あがった後にクールな感じがします。

**池田** 我々が経験的に昔から感じていることを、先生が科学的に証明されたということですね。どうもありがとうございました。