総説

痒みの発生機序と鎮痒薬の薬理

倉石 泰

要約：痒みは、皮膚表層の生体防御感覚であり、マスト細胞、ケラチノサイト、T細胞、一次感覚ニューロンなどが産生・放出するアミン、ペプチド、サイトカイン、プロテアーゼ、脂質メディエーターなど多種多様な因子が起痒因子となる。痒みの受容に TRPV1 チャンネルを発現する一次感覚ニューロンが重要な役割を果たす。すなわち、TRPV1 チャンネルは起痒因子による一次感覚ニューロンの発火に関与する。一次感覚ニューロンのガストリン放出ペプチドは脊髄後角における痒み信号の伝達に関わり、BB₂ ボンベシン受容体を発現する後角ニューロンは多様な痒み信号の入力を受ける。脊髄後角では下行性ノルアドレナリン作動神経が α -アドレナリン受容体を介して痒み信号の伝達を抑制する。脳および脊髄の μ - および κ -オピオイド受容体も痒み信号の調節に関わる。

はじめに

痒みは、皮膚表層（および皮膚に隣接した粘膜部）に生じ、掻きたいとの衝動を引き起こす感覚である。寄生虫や刺激物の侵入が皮膚表層に局限する場合、原因を除去するために掻きたいとの衝動を引き起こす、これが痒みの生体防御感覚としての目的だと考えられる。痒い部位の搔爬が快感を伴うことから分かるように、痒みに伴う不快や不安などの情動は痛みほどには強くないが、原因を除去するための行動を積極的・衝動的に起こさせようとする感覚であるために、コントロールできない痒みは、痛み以上に耐え難い苦痛を引き起こす。最近、皮膚と中枢神経系における痒みの発生・制御の機序についての新知見が得られつつある。これらの知見は痒痒性疾患における痒みの機序を覆うベールを少しずつ搔爬しつつある。本稿では、痒みに関する最近の知見の一部を紹介し、耐え難い痒みを軽減するための鎮痒薬開発の標的としての可能性を考察する。

1. 鎮痒薬の標的組織

末梢組織の刺激部位に発生した痒み信号が脳に到達すると、痒覚が形成されて刺激部位を掻きたいとの衝動が引き起こされるが、掻き動作は脊髄反射によっても生じることが脊髄動物で明らかにされている(1)。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。従って慢性痒痒性疾患の治療では、痒みの軽減に加え、搔爬行動の抑制も重要な目標となる。痒みと比較されることの多い痛みは、外界からの侵害性刺激を感知し組織損傷を最小限に止めることが生体防御感覚としての目的の一つであり、このためには脊髄反射である逃避反射（屈曲反射）が重要な役割を果たす。従って、侵害受容器あるいは後角における痛み信号の入力・伝達の強力な抑制は逃避反射などの侵害防御行動をも抑制する可能性があり、鎮痛の目的であっても望ましいことではない。一方、鎮痒薬に関しては、脳における痒覚の形成を抑制しても、脊髄反射（引っ掻き反射）を抑制することはできない。痒みの軽減に加えて搔爬行動も抑制するためには、末梢組織における痒み信号の発生を抑制するか、後角に作用して痒み信号の入力・伝達を抑制することが重要であり（図1）、鎮痒薬を開発するためには痒みと痛みの識別機構を解明することが必要と考えられる。

2. 末梢組織

表1にこれまで痒みとの関連が報告された内因性因子、受容体、チャンネルをまとめた。本項では紙面の関係でこれらの一部について解説する。

1) ヒスタミン

痒みに対して H₁ ヒスタミン受容体遮断薬が処方されることが多いが、慢性痒痒性疾患の痒みは H₁ 受容体遮断薬に抵抗することが多く難治性痒痒とされる。ヒスタミン受容体は H₁₋₄ 受容体の4種類が同定され

図1 鎮痒薬の標的組織
末梢組織の痒み受容器の興奮により発生した痒み信号は、後角でニューロンを換え脳に達して痒覚を形成し掻きたいとの衝動を引き起こすが、脊髄反射によっても掻爬行動を引き起こす。慢性痒痒性疾患の治療では痒みの軽減に加え、掻爬行動の抑制も重要である。従って鎮痒薬は、末梢組織における痒み信号の発生を抑制するか、後角における痒み信号の入力・伝達を抑制することが望ましいと考えられる。

ているが、 H_3 と H_4 受容体はヒスタミンに対する結合親和性が H_1 と H_2 受容体よりも $10^3 \sim 10^4$ 倍と極めて高い(2)。 H_3 と H_4 受容体は共に $G\alpha_{i/o}$ タンパク質と共役し、それらの刺激により cAMP 産生の抑制や細胞質内 Ca^{2+} 濃度の上昇を引き起こす(3)。 H_3 受容体は一次感覚ニューロンに存在する可能性が示されているが(4)、 H_3 受容体遮断薬の皮内注射がマウスに痒み様反応を引き起こし、この反応を H_3 受容体作動薬が抑制する(5)。鎮痒薬の標的としての H_3 受容体の意義を考えるには、痒痒性疾患モデルでの H_3 受容体作動薬の薬効評価が待たれる。 H_4 受容体は炎症やアレルギーへの関与が注目されているが、アレルギー性接触皮膚炎マウスの痒み様反応を H_4 受容体遮断薬が抑制し(6)、皮膚内の H_4 受容体の刺激が痒み様反応を引き起こす(7)。 H_4 受容体が一次感覚ニューロンに存在する

との証拠はないが、表皮ケラチノサイトに存在し(8)、表皮ケラチノサイトは種々の痒み因子を産生・放出するので(9)、マスト細胞から遊離されたヒスタミンの一部が表皮ケラチノサイトの H_4 受容体を刺激することもヒスタミン依存性痒痒の機序の一つである可能性がある。一方、 H_4 受容体遮断薬はヒスタミンが関与しない痒み様反応をも抑制することから、中枢神経系への作用も痒みの抑制に関与することが考えられる(7,8)。

2) プロテアーゼ

プロテアーゼの中にはヒトの皮膚に投与すると痒みを生じるものがあることは古くから知られ、その機序としてヒスタミンを含む起痒物質の産生・遊離あるいは神経への直接作用が推定されていた。一部のプロテイナーゼ(エンドペプチダーゼ)の生理作用を媒介する G タンパク質共役型受容体であるプロテイナーゼ活性化受容体は $PAR_1 \sim 4$ 受容体の4種類が知られているが、トロンビンでは活性化されずトリプシンなどで活性化される PAR_2 受容体の痒みへの関与が最近明らかにされ、プロテアーゼの痒み因子としての役割が見直されつつある。

PAR_2 受容体に作用するムクナイン(ハッシュウマメの刺毛による痒みの原因)とトリプシン、および PAR_2 受容体アゴニストはヒトの皮膚に投与すると痒みを生じる(10-12)。ムクナインとトリプシンは PAR_1 あるいは PAR_4 受容体にも作用するが、 PAR_1 と PAR_4 受容体アゴニストを皮内注射して引き起こされるマウスの痒み様反応にはヒスタミンも関与する(13)。ヒト皮膚のマスト細胞の一部には PAR_2 受容体が発現し、その刺激によりヒスタミンが遊離するが(14)、マウスの実験では PAR_2 受容体刺激による痒み様反応にヒスタミンの関与は少ない(13)。ハッシュウマメの刺毛あるいは PAR_2 受容体アゴニストによる痒みはヒスタミンによる痒みとは異なるグループの一次感覚ニューロンも関与するので(15-17)、 PAR_2 受容体刺激はヒスタミン非依存性の痒みの原因の一つであろう。

慢性アレルギー性皮膚炎および皮膚マスト細胞の脱

表1 皮膚における痒み発生との関連が報告された内因性因子

産生細胞など	内因性因子(主な受容体など)
ケラチノサイト	スフィンゴシルホスホリルコリン、エンドセリン-1 (ET_A 受容体)、ノシセプチン (N/OFQ 受容体)、ロイコトリエン B_4 (BLT1 受容体)、トロンボキサン A_2 (TP 受容体)、一酸化窒素、カテプシン S (PAR_2 受容体)
マスト細胞	ヒスタミン (H_1 , H_4 受容体)、トリプターゼ (PAR_2 受容体)
T細胞	インターロイキン-31 (IL-31 受容体 A/オンコスタチン M 受容体)
血小板	セロトニン (5-HT ₂ 受容体)
副交感神経	アセチルコリン (M_3 受容体)
一次感覚ニューロン	サブスタンス P (NK_1 受容体)、ガストリン放出ペプチド (BB_2 受容体)
血漿	BAM22 (MrgprX1/C11)、リゾホスファチジン酸

BAM, bovine adrenal medulla peptide; Mrgpr, Mas-related G-protein-coupled receptor

顆粒による痒みのマウスモデルにおいて抗 PAR₂ 受容体抗体, PAR₂ 受容体拮抗薬あるいはセリンプロテアーゼ阻害薬が痒み様反応を抑制する(18-20). ヒトの痒痒性疾患の痒みへの PAR₂ 受容体遮断薬などの効果を調べた報告はないが, アトピー性皮膚炎患者の皮疹部は, PAR₂ 受容体アゴニストを投与して生じる痒みが健常な皮膚よりも強く, 皮膚内マスト細胞の脱顆粒によるトリプターゼ (PAR₂ 受容体に作用) の遊離量が患者で増加する(12). マウスにおいても慢性アレルギー性皮膚炎でマスト細胞内のトリプターゼ活性が著しく増加する(18). 慢性アレルギー性皮膚炎ではトリプターゼがヒスタミンよりも痒み因子としての役割が大きくなっている可能性があるため, PAR₂ 受容体は慢性アレルギー性皮膚炎の鎮痒薬の標的の一つになる可能性がある.

3) ペプチド

エンドセリン1は, 表皮ケラチノサイトにより産生・遊離されることが知られているが, ヒトの皮膚に投与するとサブスタンスPと類似の濃度で灼熱性の痒みを一過性に生じる(21). マスト細胞からヒスタミンを遊離する作用はない(21). マウスでは, サブスタンスPの1/1,000以下の用量でET_A受容体を介して痒み様反応を引き起こす(22, 23). 痒痒性疾患の痒みへのET_A受容体遮断薬等の有効性を示した報告はなく, エンドセリン1の痒痒性疾患との関連に関する研究が待たれる.

一次感覚ニューロンの一部にはMrgprファミリーに属する受容体が発現し, その一部は痛みの受容と調節に関与する(24). Mrgprファミリーの12個の遺伝子を欠損させたマウスでは, 抗マラリア薬クロロキンによる痒み様反応が抑制されるが, 種々の侵害受容反応とヒスタミンによる痒み様反応は変化しない(25). これらのうちMrgprA3 (ヒトのMrgprX1) がクロロキンに反応する(25). また, エンケファリン前駆体由来するオピオイドペプチドBAM22とフラグメントBAM8-22はMrgprX1とMrgprC11に作用するが(25, 26), BAM8-22をヒトの皮膚に投与すると痒みを生じる(27). MrgprA3とMrgprC11の刺激による一次感覚ニューロンの興奮にはTRPA1が関与するとの報告もある(28). Mrgprファミリーが痒痒性疾患の痒みに関与するか否かは不明である.

4) 脂質メディエーター

皮膚は, 表皮, 真皮と皮下組織からなり, 表皮は, 外側から角質層, 顆粒層, 有棘層, 基底層の4つの層に分かれる. 角質層のバリアーや保湿機能の維持に重要な役割を果たすのが角質細胞間脂質で, セラミドがその約50%を占める. セラミドは, 有棘層や顆粒層で合成された後, スフィンゴミエリンまたはグルコシルセラミドとして蓄積され, 角質層の下部で再度セラミドに変換されて, 細胞間脂質としての機能を果たす(29).

アトピー性皮膚炎患者の病変部角質層ではセラミドが有意に減少するが, セラミドの濃度の低い患者ほどスフィンゴシルホスホリルコリン (SPC) の濃度が高い(30). 表皮 (特に角質層) においてスフィンゴミエリンとグルコシルセラミドのアシラーゼ活性が増大しセラミドの代謝が亢進することが, 角質層におけるセラミド濃度低下の原因と考えられている(31). スフィンゴミエリンがデアシラーゼで代謝されてSPCが産生される. 慢性アレルギー性皮膚炎のマウスモデルの病変部皮膚においてもSPCの濃度が増加し(32), SPCの皮内注射がマウスに痒み様反応を引き起こす(33). SPCは, 培養後根神経節ニューロンの細胞内Ca²⁺濃度を増加させるが, ケラチノサイトに作用するとロイコトリエンB₄の産生を増加させ, ロイコトリエンB₄拮抗薬がSPCによる痒み様反応を抑制する(33). 慢性アレルギー性皮膚炎のマウスモデルの病変部皮膚でロイコトリエンB₄の産生が増加する(32). ロイコトリエンB₄は, マウスではヒスタミンよりも強力な起痒物質であり(34), 一次感覚ニューロンのBLT1受容体への結合が起痒作用の機序の一つと考えられる(35). SPCはマスト細胞に作用すると脱顆粒を引き起こすが(36), マスト細胞が存在するのは真皮であり, SPCの主な産生の方が角質層であることを考えると, SPCによる痒みにマスト細胞の痒み因子が関与する程度はそれ程高くないと考えられる. スフィンゴミエリン・デアシラーゼ活性を阻害する外用薬が開発できれば, アトピー性皮膚炎の痒みと皮膚バリアー破壊を軽減できると期待されるが, 現在のところ本酵素は単離されていない.

胆汁うっ滞性肝障害の痒みの原因としては, 胆汁酸と中枢神経系のオピオイドペプチドの関与が考えられてきたが(37), リゾホスファチジン酸がこの種の痒みの原因の一つであるとの報告が最近なされた. 妊娠に伴う胆汁うっ滞の患者では, 正常妊娠に比較して血清中のリゾホスファチジン酸濃度が上昇し, 痒みのある胆汁うっ滞の患者では血清中のオートタキシン (リゾホスファチジルコリンからリゾホスファチジン酸を生成するリゾホスホリパーゼD) の濃度が痒みの強さと相関する(38). なお, リゾホスファチジン酸の皮内注射はマウスに痒み様反応を引き起こすが, その効力はヒスタミンよりは弱い(39).

5) サイトカイン

インターロイキン-31 (IL-31) は活性化CD4陽性T細胞が産生するサイトカインとして発見され, そのトランスジェニックマウスが皮膚炎と痒み様行動を示すことも同時に報告された(40). IL-31はIL-31受容体AとオンコスタチンM受容体のヘテロダイマーに作用して機能を発揮する. 両受容体はケラチノサイトやマクロファージにも存在するが(41), ヒトの後根神経節で顕著に発現し(42), マウスにおいて小型の後根神経

節ニューロン、および脊髄後角と皮膚内の神経線維様構造に観察されることから(43)、IL-31は主に一次感覚ニューロンに作用して痒みを起こすと考えられている。アトピー性皮膚炎患者の真皮中にIL-31陽性の浸潤細胞が多く(41)、アトピー性皮膚炎の重症度が高いほど血清IL-31レベルが高い(44)。慢性アレルギー性皮膚炎のマウスモデルにおいて、皮膚中のIL-31 mRNAレベルが痒み様行動の程度と相関し(45)、抗IL-31抗体の反復投与が軽度ながら自発的痒み様行動を抑制する(46)。CD4陽性T細胞が関与する痒痒性疾患ではIL-31およびその受容体が鎮痒薬の標的因子となると期待される。

6) チャネル

痒みの受容にTRPV1チャネルを発現する一次感覚ニューロンが重要な役割を果たすことはよく知られている。TRPV1チャネルの内因性リガンドが痒痒性疾患の痒みに関与するとの報告はないが、H₁ヒスタミン受容体やPAR₂受容体の刺激による一次感覚ニューロンの発火にはTRPV1チャネルが関与するので(47, 48)、TRPV1遮断薬はヒスタミンやトリプターゼが関わる痒みを軽減する可能性がある。TRPV1遮断薬の全身性投与は侵害防御反応を抑制する危険性があるが、痒痒部への外用はH₁受容体やPAR₂受容体の選択的阻害薬よりも効果的に痒みを抑制すると期待される。

3. 中枢神経系

皮膚では多種多様な内因性因子が痒みを起こすことから、皮膚内の特定の受容体、酵素、あるいは(電位依存性Na⁺チャネル以外の)チャネルを完全に抑制しても様々な痒痒性疾患の痒みを完全にコントロールすることは困難であると思われる。脊髄後角における痒み信号の伝達・調節に関与する神経伝達物質と受容体の種類が多くなければ、これらを標的とした鎮痒薬は末梢性薬物よりも有用性が高いと期待される。

1) BB₂ ボンベシン (ガストリン放出ペプチド) 受容体

ガストリン放出ペプチド (GRP) は無髄C線維の一次感覚ニューロンに存在し、BB₂ ボンベシン (GRP) 受容体の欠損マウスではPAR₂受容体アゴニストとクロロキンによる痒み様反応が減弱するが、侵害刺激による疼痛様反応は抑制されない(49)。BB₂受容体は脊髄後角の表層に存在し、脊髄後角のBB₂受容体発現細胞の大部分を消失させると、種々の起痒物質による痒み様反応を著しく減少させる(50)。GRPが脊髄後角における痒み信号の伝達に関わり、BB₂受容体を発現する後角ニューロンが多様な痒み信号の入力を受け取るようである。BB₂受容体は新規鎮痒薬の有望な標的候補として期待されるが、GRP反応性の脊髄後角ニューロンの一次求心性C線維からのシナプス伝達はGRPよりもグルタミン酸が担っていること(51)を考慮すると、BB₂受容体遮断薬の鎮痒薬としての開発に

は高いハードルが存在するかもしれない。なお、GRPが皮膚内に遊離されるとマスト細胞に脱顆粒を起こす(52)。

2) α -アドレノセプター

脊髄内のノルアドレナリンを涸渇させたマウスでは、即時型アレルギーとセロトニンによる痒み様反応が増大し(53, 54)、非選択的 α -アドレノセプター拮抗薬の髄腔内注射でも痒み様反応が増大する(53, 54)。選択的 α_1 -あるいは α_2 -アドレノセプター拮抗薬の髄腔内注射では増大が見られず、選択的 α_1 -あるいは α_2 -アドレノセプター作動薬の髄腔内注射で痒み様反応がほぼ完全に抑制される(54)。脊髄後角における痒み信号の伝達には下行性ノルアドレナリン神経系が α_1 -および α_2 -アドレノセプターを介して持続性抑制作用を及ぼしていると考えられる。なお、脊髄内のセロトニンの涸渇では痒み様反応は増大しない(53)。

α_2 -アドレノセプター作動薬クロニジンは0.01 mg/kgの腹腔内注射でマウスの痒み様反応をほぼ完全に抑制する(55)。マウスの酢酸ライジング法で腹腔内によりクロニジンがほぼ完全な抑制効果を示す用量が0.1 mg/kgであるので(56)、 α_2 -アドレノセプター作動薬は、鎮痛薬よりも鎮痒薬として使用の方が鎮静作用や血圧降下作用などの副作用は少ないことが期待される。なお、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬ミルナシブランは全身性投与と髄腔内投与でマウスの痒み様反応を抑制する(57)。下行性ノルアドレナリン神経系と脊髄後角の α -アドレノセプターは中枢性鎮痒薬の標的候補の一つであろう。

3) オピオイド受容体

オピオイドを鎮痛の目的で髄腔内あるいは硬膜外投与した際の副作用として頻度の高いものの一つが痒みであり、全身性、特に顔や首など上半身で頻度が高い。その抑制にはオピオイド拮抗薬が最も有効であるが、オピオイドの鎮痛効果も減弱することが問題となる(58)。モルヒネをマウスに大槽内注射すると鎮痛量で後肢による顔面への掻き動作を引き起こすが、その活性代謝物モルヒネ-6-グルクロニドは鎮痛量(モルヒネの約1/100)では掻き動作の有意な増加を生じない(59)。また、ナロキソナジンは、モルヒネとモルヒネ-6-グルクロニドによる鎮痛効果に拮抗するが、モルヒネによる顔面掻き動作を抑制しない(59)。一方、脊髄後角ではMOR1D受容体がBB₂受容体とヘテロダイマーを形成しており、モルヒネによるMOR1D受容体の刺激はBB₂受容体を介したホスホリパーゼC β の活性化とIP₃産生により痒みを生じ、モルヒネの鎮痛効果はMOR1受容体が関与する(60)。オピオイドによる鎮痛効果と起痒効果に関与する μ -オピオイド受容体のサブタイプが異なることは、痒みの副作用の少ないオピオイド鎮痛薬、あるいはオピオイドの鎮痛効果を抑制せずに副作用の痒みを軽減できるオピオイド拮抗薬

の開発の可能性を示唆する。

急性あるいは慢性の皮膚の痒みの動物モデルの痒み様反応を μ -オピオイド受容体拮抗薬が抑制することから、オピオイドペプチド- μ -オピオイド受容体系が痒み信号の伝達あるいは促進的調節に関わっている可能性がある。皮膚刺激によるマウスの痒み様反応をオピオイド拮抗薬の大槽内注射が抑制するが、髄腔内注射は無効である(61)。前述のようにオピオイド鎮痛薬による痒みの作用部位の一つに脊髄後角があるが、オピオイドペプチドが痒み信号の調節に関わるのは脊髄よりも脳の方が重要なようである。アトピー性皮膚炎、胆汁うっ滞性肝障害および腎不全による血液透析治療中の患者の痒みに対して μ -オピオイド受容体拮抗薬が有効とする無作為プラセボ比較二重盲検臨床試験がある(62-64)。胆汁うっ滞性肝障害患者は、 μ -オピオイド受容体拮抗薬の投与によりオピオイド退薬症状様の症状を示す(63, 65)、搔爬行動が日中は顕著だが夜間には減少する(65)、痒みのある胆汁うっ滞の患者の血清をサルの延髄後角に注射して引き起こされる顔面の掻き動作がオピオイド拮抗薬で抑制される(66)などの知見から、中枢神経系のオピオイドペプチド系の活性亢進が痒みの一因であると考えられている。オピオイド拮抗薬は、胆汁うっ滞による痒みには退薬症状様の症状の発現をコントロールできれば有用な鎮痒薬となりうると思われるが、皮膚に原因がある痒みの場合は、痒みの感覚は抑制できても夜間の搔爬は十分には抑制できない可能性がある。

ナルフィラフィンとはわが国で開発された選択的 κ -オピオイド受容体作動薬で2009年に血液透析患者の痒みへの適応が承認された(67)。起痒物質の皮内注射によるマウスの痒み様反応に対するナルフィラフィン(皮下投与)による抑制効果が、 κ -オピオイド受容体遮断薬の大槽内投与でほぼ完全に拮抗されることから、その鎮痒効果の主な作用部位は脳と考えられている(68)。なお、マウスに起痒物質を皮内注射して観察される脊髄後角におけるc-Fosの発現誘導がナルフィラフィン(皮下投与)で抑制されることから(69)、脊髄後角への痒み信号の入力を抑制する作用もナルフィラフィンの鎮痒効果に一部寄与する可能性もあると思われる。

おわりに

痒痒性疾患の痒みは、複数の内因性痒み因子が関与する可能性が高いので、特定の受容体や酵素などの選択的阻害薬では十分な鎮痒効果を得るのは困難である可能性がある。痒みと引っ掻き反射を抑制できる鎮痒薬の作用部位として脊髄後角も重要な標的部位である。

文 献

- Sherrington CS. *J Physiol*. 1906;34:1-50.
- Thurmond RL, et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7:41-53.
- 山浦克典, 他. *日薬理誌*. 2010;135:235-239.
- Medhurst SJ, et al. *Pain*. 2008;138:61-69.
- Sugimoto Y, et al. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:456-459.
- Rossbach K, et al. *Exp Dermatol*. 2009;18:57-63.
- Dunford PJ, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:176-183.
- Yamaura K, et al. *J Toxicol Sci*. 2009;34:427-431.
- 安東嗣修. *日薬理誌*. 2008;131:361-366.
- Arthur RP, et al. *Nature*. 1955;175:901-902.
- Reddy VB, et al. *J Neurosci*. 2008;28:4331-4335.
- Steinhoff M, et al. *J Neurosci*. 2003;23:6176-6180.
- Tsujii K, et al. *J Pharmacol Sci*. 2008;108:385-388.
- Moormann C, et al. *J Invest Dermatol*. 2006;126:746-755.
- Namer B, et al. *J Neurophysiol*. 2008;100:2062-2069.
- Davidson S, et al. *J Neurosci*. 2007;27:10007-10014.
- Nakano T, et al. *Neuroreport*. 2008;19:723-726.
- Tsujii K, et al. *J Pharmacol Sci*. 2009;109:388-395.
- Zhu Y, et al. *Biol Pharm Bull*. 2009;32:1173-1176.
- Ui H, et al. *Eur J Pharmacol*. 2006;530:172-178.
- Katugampola R, et al. *Exp Physiol*. 2000;85:839-846.
- Trentin PG, et al. *Exp Biol Med*. 2006;231:1146-1151.
- McQueen DS, et al. *Br J Pharmacol*. 2007;151:278-284.
- Dong X, et al. *Cell*. 2001;106:619-632.
- Liu Q, et al. *Cell*. 2009;139:1353-1365.
- Lembo PM, et al. *Nat Neurosci*. 2002;5:201-209.
- Sikand P, et al. *J Neurosci*. 2011;31:7563-7567.
- Wilson SR, et al. *Nat Neurosci*. 2011;14:595-602.
- Imokawa G. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:S29-S32.
- Okamoto R, et al. *J Lipid Res*. 2003;44:93-102.
- Hara J, et al. *J Invest Dermatol*. 2000;115:406-413.
- Andoh T, et al. *Exp Dermatol*. 2011;20:894-898.
- Andoh T, et al. *J Invest Dermatol*. 2009;129:2854-2860.
- Andoh T, et al. *Eur J Pharmacol*. 1998;353:93-96.
- Andoh T, et al. *Mol Brain Res*. 2005;137:263-266.
- Kim HJ, et al. *J Dermatol Sci*. 2010;57:57-59.
- Tandon P, et al. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1528-1536.
- Kremer AE, et al. *Gastroenterology*. 2010;139:1008-1018.
- Hashimoto T, et al. *Pharmacology*. 2004;72:51-56.
- Dillon SR, et al. *Nat Immunol*. 2004;5:752-760.
- Bilborough J, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:418-425.
- Sonkoly E, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:411-417.
- Bando T, et al. *Neuroscience*. 2006;142:1263-1271.
- Ezzat MH, et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:334-339.
- Takaoka A, et al. *Exp Dermatol*. 2006;15:161-167.
- Grimstad O, et al. *Exp Dermatol*. 2009;18:35-43.
- Imamachi N, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:11330-11335.
- Dai Y, et al. *J Neurosci*. 2004;24:4293-4299.
- Sun YG, et al. *Nature*. 2007;448:700-703.
- Sun YG. *Science*. 2009;325:1531-1534.
- Koga K, et al. *Mol Pain*. 2011;7:47.
- Andoh T, et al. *Peptides*. 2011;32:2098-2103.
- Gotoh Y, et al. *J Pharmacol Sci*. 2011;115:417-420.
- Gotoh Y, et al. *Neuropharmacology*. 2011;61:825-831.
- Gotoh Y, et al. *Eur J Pharmacol*. 2011;650:215-219.
- Bezerra MM, et al. *Pharmacol Rep*. 2008;60:339-344.
- 後藤義一, 他. 第20回国際痒みシンポジウム, 要旨. 2010; p45.
- Reich A, et al. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35:2-6.
- Andoh T, et al. *J Pharmacol Sci*. 2008;106:667-670.
- Liu XY, et al. *Cell*. 2011;147:447-458.
- Kuraishi Y, et al. *Biol Pharm Bull*. 2008;31:2143-2145.
- Monroe EW. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21:135-136.
- Terg R, et al. *J Hepatol*. 2002;37:717-722.
- Peer G, et al. *Lancet*. 1996;348:1552-1554.
- Bergasa NV, et al. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:431-434.
- Bergasa NV, et al. *Life Sci*. 1993;53:1253-1257.
- 中尾薫, 他. *日薬理誌*. 2010;135:205-214.
- Umeuchi H, et al. *Eur J Pharmacol*. 2003;477:29-35.
- Inan S, et al. *Neuroscience*. 2009;163:23-33.