PDE4 阻害薬のアトピー性皮膚炎への適応

石井 直人, 脇田 久嗣, 宮崎 和城,
高瀬 保孝, 浅野 修, 草野 一富, 白戸 学

要約: 日本皮膚科学会によるとアトピー性皮膚炎 (AD) の定義は「増悪と寛解を繰り返す, 痒みを伴う湿疹を主病変とする慢性に経過する疾患」とされており, 今なお患者数が増大する傾向にある. AD では重度な痒みを伴うことが特徴であり, 既存薬では十分な痒み抑制作用が得られているとは言えず, 痒みのコントロールが治療の課題の一つと考えられている. そこで改めて AD 病態を振り返り, 治療薬開発の現状を纏めた. その中で phosphodiesterase 4 (PDE4) 阻害薬に注目し, E6005 を題材として PDE4 阻害薬の AD 適応を目指した取り組みを紹介する. E6005 は無細胞 PDE 活性測定系において選択的な PDE4 阻害作用を示し, ヒト末梢血リンパ球・単球からのサイトカイン産生を抑制したことから, PDE4 阻害に基づく E6005 の抗炎症作用を確認できた. ハプテン誘発接触皮膚炎型マウスモデルにおいて, E6005 を連続塗布すると有意な皮膚炎抑制効果が得られ, かつ皮疹部におけるサイトカイン・接着分子の発現抑制効果が認められた. さらに AD マウスモデルである NC/Nga マウスに E6005 を連続塗布すると AD 様皮膚炎抑制効果が得られたほか, 単回塗布による即時的な掻破行動抑制効果も認められた. PDE4 阻害作用に基づく嘔吐誘発に関してキシラジン・ケタミン麻酔覚醒モデルを用いて検討したところ, E6005 は第一世代 PDE4 阻害薬シロミラストと比較して嘔吐誘発性が低いことが分かり, 治療濃度域の広さが認められた. E6005 は血液中で速やかに代謝され, 中枢神経系への分布が非常に少ないことから嘔吐誘発性の低下に繋がった可能性がある. これらの結果より, E6005 は全身的暴露を最小限に抑えた局所投与型薬剤として, 抗炎症作用のみならず痒み抑制作用を併せ持つアトピー性皮膚炎治療薬として期

待される.

1. アトピー性皮膚炎 (AD) について

日本皮膚科学会によると AD の定義は「増悪と寛解を繰り返す, 痒みを伴う湿疹を主病変とする慢性に経過する疾患」とされている. 小児罹患率が 15~30%, 成人罹患率が 2~10% で, 日本で 600 万人, 米国で 1000 万人いると推定されており, 今なお患者数が増大する傾向にあるという. 発症要因として遺伝的要因と環境的要因が複雑に絡み合って病態が形成, 維持されている慢性炎症性皮膚疾患であると考えられている. 遺伝的要因としては, 多くの AD 患者はアトピー素因, すなわち家族歴・既往歴がある, もしくは IgE 抗体を産生しやすい体質にあるといった素因を持つことが知られている. また後に述べるような遺伝的な皮膚バリア機能異常も遺伝的要因の一つと考えられる. 環境的要因は後天的な増悪因子として理解されており, ダニ・ほこり・食物などのアレルゲンやストレス, 乾燥など多種多様な要因が重なって発症すると考えられる. またアレルギーマーチという, 喘息, 食物アレルギーやアレルギー性鼻炎などすでにアレルギー疾患を持つ患者が他のアレルギー疾患を併発し易い傾向にあることが知られており, アレルギーマーチもまたアトピー性皮膚炎患者の増加の一因であると考えられる. AD の病態としては以下, 非アレルギー的側面, アレルギー的側面, 痒みの三つのカテゴリーが考えられる.

2. AD の病態生理 (非アレルギー的側面)

皮膚は外から内へ, 表皮・真皮・皮下組織と大きく三つの組織から構成されているが, 表皮の最も表層にある角層が皮膚の水分保持や外界からのバリア機能を

キーワード: アトピー性皮膚炎, 痒み, phosphodiesterase 4, E6005
エーザイ株式会社 筑波研究所 (〒300-2635 茨城県つくば市東光台 5-1-3)
E-mail: n3-ishii@hhc.eisai.co.jp 原稿受領日: 2014 年 7 月 2 日, 依頼原稿

Title: Application of phosphodiesterase 4 inhibitor for atopic dermatitis

Author: Naoto Ishii, Hisatsugu Wakita, Kazuki Miyazaki, Yasutaka Takase, Osamu Asano, Kazutomi Kusano, Manabu Shirato

担っていると考えられている。AD 病態に於いては、角層における異常が起因となって皮膚バリア機能が脆弱になり、アレルゲンに感作されやすい状態にあるとされている。2006 年に水分保持やバリア機能形成に重要な働きをしているフィラグリンというタンパク質をコードする遺伝子 (FLG) の変異が尋常性魚鱗癬家系において同定され、その FLG 変異と AD 発症との関連性について解析が行われた結果、ヨーロッパでは健康人の 7.5% に対して AD 患者の 21.6% に FLG 変異が認められた (1)。本邦ではヨーロッパにおいて同定された FLG 変異そのものは認められなかったが、日本人の尋常性魚鱗癬家系から日本人特有の FLG 変異が同定され、この AD 発症との関連性を調べてみると約 27% の AD 患者に FLG 遺伝子変異が認められた (2)。健康人の中にも FLG 遺伝子変異をもつ人々が多くいることから、FLG 変異は皮膚バリア機能異常の一つの要因にすぎないのかもしれないが、皮膚バリア機能異常が AD 発症のリスクファクターであることを示唆する一例と考えられる。

3. AD の病態生理 (アレルギー的側面)

炎症皮膚内ではリンパ球や顆粒球などのいわゆる炎症性細胞だけでなく、ケラチノサイト等の非炎症性細胞も活性化されており、これらの細胞から様々な炎症性メディエータが産生されることで、相加・相乗的に AD 病態が形成されると考えられている。急性期の AD 患者の末梢血および病態皮膚では Th2 細胞の増加が認められており、IgE レベルや好酸球の増加に寄与していると考えられる。一方、慢性期の AD 患者では IFN γ 陽性の Th1 細胞が皮膚炎局所に浸潤していることから Th1 細胞が慢性期の病態形成に関わっていると考えられる。従来はこれら Th1/Th2 細胞のバランスをもって AD 病態が説明されてきたが、近年同定された Th17 細胞の AD 病態への関与も報告されている (3)。Th17 細胞が急性期の AD 患者病変部に浸潤することが報告され、IL-17 や IL-22 といった Th17 サイトカインがケラチノサイトや繊維芽細胞などに作用してケモカイン等の産生を促し他の免疫系細胞の浸潤およ

び活性化を介して急性期の AD 病態形成に関与していることが考えられる。シクロスポリンなどの T 細胞活性化抑制薬が効果を示していることから AD 病態形成に T 細胞が関わっていることはコンセンサスが得られているが、これら免疫細胞のみならず、ケラチノサイトの関与も報告されており、擦過刺激やアレルゲンによりケラチノサイトが活性化されることでサイトカイン・ケモカインが産生され、皮膚内へのリンパ球・単球等の浸潤が促され炎症病態が形成されるほか、ケラチノサイトより産生される一酸化窒素やロイコトリエン B₄ が痒みを誘発することが知られており、痒みを伴う AD の皮膚炎病態を修飾していると考えられる (4)。

4. AD と痒み

AD では重度な痒みを伴うことが特徴であり、痒みは重要な診断基準の一つでもある。痒みとは、「掻きたいという欲望を起こさせる不快な感覚」と定義されている。AD 患者に生じる痒みは、出血に至るまで掻破行動を惹起し、掻破行動が皮膚炎症をさらに悪化させ、それがさらなる痒みを引き起こすという「itch-scratch cycle」という考え方が提唱されている。夜間における痒みの発生は AD 患者の睡眠障害を来とし、Quality of Life の著しい低下に繋がり、また社会的疎外を受けるような心理的な障害にもなり得るため、AD における痒みのマネジメントは AD 治療における重要な課題の一つとなっている。モルヒネなど μ オピオイド受容体を介して誘発される中枢性の痒みとは対照的に、皮膚疾患における痒みは末梢性の痒みと呼ばれている。末梢性の痒みでは、痒み誘発物質 (表 1) が表皮や真皮に進入した求心性神経である C 繊維上の受容体に結合して神経が興奮し、脊髄後角を介して大脳皮質まで伝達され、痒みとして認識される。ドライスキンや AD 患者では、表皮の上方や角層直下まで C 繊維が侵入していることが報告されており、痒み誘発刺激を受容しやすい状態、すなわち痒み過敏状態が形成されていると考えられている。表 1 にあるように痒みを惹起する物質は種々知られているが、近年 IL-31 トラ

表 1 痒み誘発物質

産生細胞	痒み誘発物質
マスト細胞	ヒスタミン, トリプターゼ, キマーゼ, パパイン
ケラチノサイト	ロイコトリエン B ₄ , 一酸化窒素, トロンボキサン A ₂
T 細胞	インターロイキン-31
感覚神経	サブスタンス P

ンスジェニックマウスを用いた研究により, Th2 細胞から産生される IL-31 が痒みを惹起することが報告された(5). IL-31 をマウスに皮内投与することで持続的な痒みが形成されることや, 抗 IL-31 抗体によりアトピー性皮膚炎モデルマウスの痒みが抑制されることが報告されている(6). Protease activated receptor 2 (PAR-2) はケラチノサイトや一次感覚神経に作用しており, マスト細胞から産生されたトリプターゼによりその細胞外ドメインが切断されることでアゴニストとして作用し, 受容体である PAR-2 を活性化する. トリプターゼもしくは PAR-2 アゴニストを皮内投与することで痒みが惹起されることが最近報告され, また, AD 患者においてもマスト細胞の脱顆粒が亢進し PAR-2 が活性化されていることが知られていることから, AD の痒みにおける PAR-2 の関与が示唆されている(7). 直接的な痒み誘発物質ではないが, 神経成長因子 NGF は痒み伝達神経の伸長や表皮内への進展に関与するほか, カプサイシン受容体で痒み伝達神経の活動電位発生に関与する transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) の活性化閾値を低下させるなどして, 痒みシグナルを受容・伝達し易い状況を作り出す因子として注目されている(8-10). 痒みをコントロールするためには痒み誘発物質の産生抑制若しくはその受容体への作用を阻害, あるいは C 繊維など痒み伝達神経を阻害することが有望であると考えられており,

実際に, TRPV1 のアンタゴニスト PAC-14028 (AmorePacific 社) や, NGF の受容体である TrkA 阻害薬 K-252a (Creabilis 社) などが現在 Phase II にて抗搔痒薬として開発中である.

5. AD に対する治療および薬剤開発

AD に対する一般的な治療としてはステロイドやカルシニューリン阻害薬の塗布薬剤が主流であり一定の治療効果が認められているが, これらの薬剤には副作用も認められるため, 治療満足度は十分であるとは言えない. AD 患者の痒みには一般的な痒み抑制薬である抗ヒスタミン薬など抗アレルギー薬が奏功せず, 痒みをコントロールできる薬剤の開発が望まれている. 表2にアトピー性皮膚炎を対象に開発されている主な薬剤を纏めた. 皮膚炎を対象としているため, 軟膏剤やクリーム剤など局所型の塗布製剤として開発されているものが半数以上を占めており, 今回紹介する phosphodiesterase (PDE) 4 阻害薬をはじめ, 免疫系を調節する薬剤が多いのも特徴である. 抗体医薬では Phase III でデュピルマブ (抗 IL-4 受容体 α 抗体, 米リジェネロン社) が開発中であり, 中等度~重度のアトピー性皮膚炎患者を対象に行った Phase I 試験では, 湿疹面積・重症度指数を 50% 改善した患者の割合がプラセボ群 18.8% であったのに対して, 150 mg 用量投与群 54.5%, 300 mg 用量投与群 71.4% であったと報

表2 アトピー性皮膚炎治療薬開発状況

化合物	会社	作用機序	投与	開発状況
デュピルマブ	サノフィ	ヒト型抗 IL-4 受容体抗体	注射	Phase III
AN-2728	アナコア	PDE4 阻害薬	経口	Phase III
フェザキヌマブ (ILV-094)	ロックフェラー	ヒト型抗 IL-22 抗体	注射	Phase II
CIM-331	中外製薬	ヒト型抗 IL-31 受容体抗体	注射	Phase II
QGE-031	ノバルティス	ヒト型抗 IgE 抗体	注射	Phase II
アプレミラスト	セルジーン	PDE4 阻害薬	経口	Phase II
AN-2898	アナコア	PDE4 阻害薬	経皮	Phase II
DRM-02	ダーミラ	PDE4 阻害薬	経皮	Phase II
TA-7906	マルホ	PDE4 阻害薬	経皮	Phase II
E6005	エーザイ	PDE4 阻害薬	経皮	Phase II
QAW-039	ノバルティス	CRTH2 受容体アンタゴニスト	経口	Phase II
OC-000459	アトピック セラピューティックス	CRTH2 受容体アンタゴニスト	経口	Phase II
ProtoCure	ローランティス	cis-UCA	経皮	Phase II
K-252a (CT-327)	Creabilis	TrkA 阻害薬	経皮	Phase II
ASB-17061	第一三共	キマーゼ阻害薬	経口	Phase II
KHK-4577	協和発酵キリン	不明	経口	Phase II
PDI-192	PreCision Dermatology	不明	経皮	Phase II
2894512	Stiefel	NSAIDs	経皮	Phase II
WB-1001	Welichem Biotech	NSAIDs	経皮	Phase II

告されている。また AN-2728 (Anacor 社) は経口薬の PDE4 阻害薬として Phase III にて開発中であり、Phase II 試験における有効性および高い忍容性を示した結果が報告されている(11)。また Phase II にて開発中のアプレミラスト (Celgene 社) も経口薬として PDE4 阻害薬を Phase II で開発中であり、アトピー性皮膚炎患者を対象に忍容性および炎症や痒みに対する有効性を示したと報告されている(12)。

6. PDE4 について

PDEs は細胞内で産生される cAMP や cGMP を加水分解する酵素であり、これまでに 11 種類のサブファミリーが報告されている。PDE4 はセカンドメッセンジャーである cAMP を 5'-AMP に加水分解する酵素であり、炎症・免疫に関わる多くの細胞に分布している。その活性が亢進すると細胞内 cAMP 濃度の低下を介して炎症性メディエータの産生上昇などが起こり炎症状態を悪化させることが報告されており、実際にアトピー性皮膚炎の病変部においても PDE4 活性が亢進していることが報告されている(13)。アトピー性皮膚炎の病態においては様々な免疫・炎症カスケードが働いていることが知られており、ゆえに PDE4 阻害薬のように幅広い作用スペクトルを持つ薬剤に適した疾患であると考えられる。PDE4 阻害薬はこれまでに喘息や chronic obstructive pulmonary disease (COPD) などを対象に多くの薬剤が開発されてきたが、その多くが薬効発現濃度と嘔吐や吐き気といった副作用発現濃度との十分な乖離を得ることができずに開発中止に陥っている。唯一、ロフルミラスト (武田薬品工業) のみが忍容性の担保された用量のもとで気管支拡張薬との

併用にて肺機能改善効果を示し、重症 COPD 患者の維持療法として販売承認を得ている (表 3)。

E6005 については経皮投与型の PDE4 阻害薬として Phase II にて開発中である。以下、E6005 を自社研究例として、PDE4 阻害薬のアトピー性皮膚炎適応を目指した薬理研究について紹介したい。

7. 新規 AD 治療薬創出に向けた自社事例

1) In vitro 評価系における E6005 の抗炎症効果

E6005 の化学構造式については図 1 の通りである。無細胞系の PDE (PDE1~PDE5) 活性評価系を用いて検討したところ、E6005 は PDE4 を選択的に阻害し IC₅₀ 値は 2.8 nM であった。また細胞系の評価系としてヒト末梢血単核細胞からのサイトカイン産生に対して評価したところ、リンパ球からの IL-2, IL-4, IFN- γ , TNF- α 産生を、また単球からの IL-12, TNF- α 産生を 0.49~3.1 nM の IC₅₀ 値をもって阻害した。AD の病態においてはリンパ球・単球から産生されるこれらサイトカインの働きにより、痒み誘発物質の産生亢進また接着分子やケモカインの発現亢進を介して、様々な炎症性細胞が皮疹部に誘導され痒みを伴

図 1 E6005 の構造式

表 3 PDE4 阻害薬開発状況

化合物	会社	投与	開発状況
ロフルミラスト	武田薬品工業	経口	上市：COPD
アプレミラスト	セルジーン	経口	Phase III：乾癬
AN2728	アナコア	経皮	Phase III：アトピー性皮膚炎
AN2728	アナコア	経皮	Phase II：乾癬
AN2898	アナコア	経皮	Phase II：アトピー性皮膚炎
レバミラスト	グレンマーク	経口	Phase II：喘息, COPD, 関節リウマチ
RPL554	ベローナ	吸入	Phase II：喘息, COPD, アレルギー性鼻炎
IPL455903	ダート ニューロサイエンス	経口	Phase II：認知症
テトミラスト	大塚製薬	経口	Phase II：COPD
TA7906	マルホ	経皮	Phase II：アトピー性皮膚炎
CHF6001	Chiesi	吸入	Phase II：喘息, COPD
DRM02	ゲーミラ	経皮	Phase II：アトピー性皮膚炎, 乾癬
E6005	エーザイ	経皮	Phase II：アトピー性皮膚炎

った皮膚炎症病態が形成されることが考えられるが、PDE4 阻害薬である E6005 はこれらサイトカイン産生を幅広く抑制することで皮膚炎症状を改善することが期待される(14)。

2) In vivo 評価系における E6005 の抗炎症効果

E6005 の抗炎症作用を in vivo レベルで評価するために、ハプテン誘発接触皮膚炎型マウスモデルを用いて E6005 の効果を検証した。その結果、vehicle 塗布群においては炎症反応により皮膚の厚みが増加していたが、E6005 塗布群においては有意に抑制されていた。また、vehicle 塗布群では IL-1 β や IL-4 といったサイトカイン、VCAM-1 や ICAM-1 等の接着分子の mRNA 発現レベルが亢進していたが、E6005 塗布により発現レベルが有意に抑制されていた。炎症部位において、IL-1 β は炎症性サイトカインとしてケラチノサイトからの様々なケモカイン産生を促し、IL-4 は B 細胞からの抗体産生に関わるほか、VCAM-1 など接着分子の発現を亢進し他の免疫細胞の浸潤を促すなどして病態形成に関わっていると考えられる。E6005 は炎症反応におけるこれらサイトカイン・接着分子の発現を抑制することで抗炎症効果を発揮していると考えられる。

AD 適応の可能性を検討するために、より AD に近いマウスモデルを用いた検証を行う必要がある。近年、NC/Nga マウスが conventional 環境下で AD と類似した皮膚症状を呈することが報告され、AD モデルマウスとして広く使用されている(15)。今回、SPF 環境下において安定的に AD 様症状を惹起するために、NC/Nga マウスの皮膚にダニ抽出物を連続塗布し皮膚炎を誘発した。皮膚炎の評価は、AD において典型的な症状である紅班、浮腫、擦過傷、糜爛などをそれぞれ 0~3 点でスコア化した。初回感作時から 14 日後の時点で皮膚炎スコアがプラトーに達しており、この時点から E6005 を二週間連続塗布した。Vehicle 塗布群では皮膚炎スコア 4.6 ± 0.7 であったのに対し、0.1% E6005 塗布群では皮膚炎スコアが 2.3 ± 0.6 と有意に AD 様皮膚炎を抑制していた。表皮肥厚も AD 病態における特徴的な病理所見であるが、NC/Nga マウスに認められた表皮肥厚に対しても、E6005 は有意に抑制していた。

3) In vivo 評価系における E6005 の抗掻痒効果

NC/Nga マウスは皮膚炎の悪化に伴って掻破行動が亢進することが報告されており、病態形成に掻破行動が関与していることが示唆されている。実際に、NC/Nga マウスの爪を切ることで掻破行動による皮膚への影響を軽減したマウスにおいては、皮膚炎が抑制されることが知られている。皮膚炎を誘発した NC/Nga

マウスにおける掻破行動を MICROACT システムにより客観的に測定し E6005 の効果を検証したところ、E6005 単回塗布により即時的な抗掻痒効果が認められた。また、cAMP を上昇させる薬剤であるフォルスコリンや他の PDE4 阻害薬ロフルミラストも同様に有意な掻破行動抑制作用を示したことから、E6005 の痒み抑制作用は cAMP の上昇を介していることが示唆されている。ステロイド薬の一種、ベタメタゾンは掻破行動を抑制しなかった。PDE4 阻害薬は抗炎症作用という点においてステロイド薬と類似しているが、E6005 の抗掻痒作用は抗炎症作用とは違った作用機序に基づく可能性が示唆されている。トリプターゼやヒスタミンなど多くの痒み誘発物質が脱顆粒したマスト細胞から産生されるが、PDE4 阻害薬はマスト細胞の脱顆粒を抑制しないことがすでに報告されている。表 1 の通り、ケラチノサイトも多くの痒み誘発物質を放出することで痒み病態の形成に寄与していると考えられており、PDE4 発現がケラチノサイトにも認められることから、ケラチノサイトも E6005 抗掻痒機序のターゲット細胞の一つであるかもしれない。NC/Nga マウスにおいて E6005 は即時的な掻破行動抑制作用を示したことから、痒み伝達神経に直接作用している可能性も考えられる。最近の報告では、皮膚炎マウスの皮膚神経の自発発火を測定する実験系において、E6005 塗布により自発発火が抑制されるデータが示されており(16)、知覚神経を介した痒みシグナルの伝達を E6005 が局所的に抑制する可能性が示唆されている。E6005 の痒み抑制作用機序についてはさらなる研究が必要と考えられる。

4) E6005 の催吐性および体内動態に関する検討

PDE4 阻害に基づく副作用である催吐性に関して、キシラジン／ケタミン誘発麻酔持続時間の短縮作用を指標に検討を行った。吐き気を催すと麻酔持続時間が短縮されること、また PDE4 阻害薬により麻酔持続時間が短縮されることがすでに知られている。このモデルを用いて、第一世代の PDE4 阻害薬であるシロミラストと E6005 とで麻酔持続短縮作用を指標に比較検討したところ、E6005 は 10 mg/kg の皮下投与で麻酔持続時間を溶媒投与群と比較して有意に短縮した。一方、シロミラストは 0.5 mg/kg の皮下投与で有意に短縮した。臨床における嘔吐作用が弱いとされているシロミラストと比較しても、E6005 は 20 倍高い用量で初めて有意な麻酔持続時間短縮作用を示しており、E6005 の嘔吐誘発作用の低さを示唆している。

¹⁴C-E6005 尾静注投与後の血中動態および組織分布について検討を行ったところ、血液中放射能は二層性

に速やかに低下した。E6005 にはエステル部位があるため、血液中ではエステラーゼにより速やかに代謝されたと考えられる。また投与 24 時間後の中枢系組織への分布についても限定的であったことから、E6005 の低い催吐性に繋がっていると考えられる。これらの結果から局所投与型の E6005 は、中枢神経への暴露を最小限に抑えることで嘔吐誘発性を低く抑え、治療濃度域を広く得られることが期待される。

8. おわりに

E6005 を題材として PDE4 阻害薬の AD 適応の可能性について検証を行ってきたが、PDE4 阻害薬に抗炎症作用のみならず痒み抑制作用を併せ持つことが分かり、これまでに無い治療選択肢を AD 患者様へ提供することが可能になると考えている。また、PDE4 阻害作用に基づく中枢神経系の副作用についても、局所投与型の製剤とすることや、化合物を血液中で分解され易い構造にすることで全身的な暴露を低く抑え、副作用発現リスクをコントロールし得ることが分かった。

現在、経口薬の PDE4 阻害薬も臨床後期で開発されていることから、今後、臨床における PDE4 阻害薬の有用性について検証されていくものと考えている。

著者の利益相反：石井直人，脇田久嗣，宮崎和城，高瀬保孝，浅野 修，草野一富，白戸 学（エーザイ株式会社）。

文 献

- 1) Rodríguez E, et al. J Allergy Clin Immunol. 2009;123:1361-1370.
- 2) Nemoto-Hasebe I, et al. Br J Dermatol. 2009;161:1387-1390.
- 3) Koga C, et al. J Invest Dermatol. 2008;128:2625-2630.
- 4) Andoh T. Yakugaku Zasshi. 2006;126:403-408.
- 5) Szegedi K, et al. Exp Dermatol. 2012;21:431-436.
- 6) Arai I, et al. Exp Dermatol. 2013;22:669-671.
- 7) Steinhoff M, et al. J Neurosci. 2003;23:6176-6180.
- 8) Rukwied RR, et al. J Invest Dermatol. 2013;133:268-270.
- 9) Roggenkamp D, et al. J Invest Dermatol. 2012;132:1892-1900.
- 10) Lewin GR, et al. Eur J Neurosci. 2014;39:363-374.
- 11) Stein-Gold L, et al. J Am Acad Dermatol. 2014;70 Suppl 1:AB65.
- 12) Samrao A, et al. J Invest Dermatol. 2011;131 Suppl 1:S82.
- 13) Grewe SR, et al. J Allergy Clin Immunol. 1982;70:452-457.
- 14) Ishii N, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2013;346:105-112.
- 15) Matsuda H, et al. Int Immunol. 1997;9:461-466.
- 16) Andoh T, et al. Exp Dermatol. 2014;23:359-361.