

## 痒みにおける表皮ケラチノサイトの重要性

安東 嗣修

## Importance of Epidermal Keratinocytes in Itch

Tsugunobu ANDOH

Department of Applied Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Toyama,  
2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan

(Received February 22, 2006)

Itch, a skin sensation that provokes a desire to scratch, is a common complaint. Severe itch accompanying various skin diseases such as atopic dermatitis is an important issue related to the quality of life. Although histamine from mast cells has been thought to play an essential role in itch, many severe pruritic diseases respond poorly to the H<sub>1</sub> histamine receptor antagonists. Therefore the precise mechanisms and mediators of itch in most pruritic diseases are unclear. To investigate the detailed mechanisms of the induction of itch, we have developed a mouse model. Studies using this model have demonstrated that keratinocytes play an important role in the induction of itch. The identification of keratinocyte stimulus factors and of products in keratinocytes could lead to developing new antipruritic medicines.

**Key words**—itch; keratinocytes; substance P; leukotriene B<sub>4</sub>; nitric oxide; proteinase-activated receptor-2

## 1. はじめに

痒みは、「引っ掻きたいという欲求を引き起こす不快な感覚」と定義され、皮膚及び一部粘膜に特有の感覚である。痒みは、様々な皮膚病（アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、蕁麻疹等）や全身性の症状を示す疾患（慢性腎不全、胆汁うっ滞等）の症状の1つである。痒みによる搔破は、起痒物質の遊離を促進し、痒みの増加・増強へと繋がり、持続した搔破により皮膚炎等の症状の更なる悪化（眼に関しては白内障）を招く（itch-scratch cycle<sup>1)</sup>）。したがって、痒みの抑制こそが临床上極めて重要な治療課題となっている。

一般的に、マスト細胞に含有される histamine が古典的な痒み因子であることから、痒みに対する治療には、まず抗 histamine 薬が使われる。しかしながら、急性蕁麻疹以外の多くの慢性搔痒性皮膚疾患の痒みは H<sub>1</sub> histamine 受容体拮抗薬に抵抗性を示す場合が多い。<sup>2)</sup> このことは、痒みの原因として

histamine 以外の因子が重要であると考えられるが、痒みの発生機序は、ほとんど明らかにされていない。

痒みの研究は、動物モデルの欠如していたこと、また、動物を用いた痒み評価法がなかったことから、ほとんどヒトで行われてきた。ヒトでの研究では、histamine を始めとする様々な物質を健常人に皮内注射して、痒みの有無を評価しており、また、痒みを伴う皮膚病を含む疾患では、痒みというよりむしろ皮膚炎等の病理的变化に関する研究が主であり、倫理的問題を含め痒みの発生機序を詳細に検討していなかった。このため、痒みそのものの発生機序に関する情報はなく、H<sub>1</sub> histamine 受容体拮抗薬抵抗性のアトピー性皮膚炎などの難治性搔痒性皮膚疾患の痒みに対する新たな抗搔痒薬の開発が遅れている。

1995 年に Kuraishi ら<sup>3)</sup>は、痒みの研究に有用なマウスを用いた痒みの評価法を報告した。痒みは、主観的な感覚であり、客観的に評価することが難しい。ましてや動物では、非常に難しい。彼らは、痒みの指標として搔き動作（scratching behavior）に着目し、痒み物質（マスト細胞刺激薬 compound 48/80; substance P）では搔き動作が誘発し、痛み

富山大学薬学部薬品作用学（〒930-0194 富山市杉谷 2630）

e-mail: andoht@pha.u-toyama.ac.jp

本総説は、平成 17 年度日本薬学会北陸支部奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

物質 (capsaicin; formalin) では掻き動作が起こらないことを示した。このことは、掻き動作が痒み関連動作の1つである可能性を示唆する。また、ddY系マウスへの compound 48/80 の皮内注射は掻き動作を誘発するが、histamine の皮内注射では、掻き動作が起こらないことから histamine が主要な痒みのメディエーターである可能性は低い (ただし、ICR 系マウスでは、histamine の皮内注射で掻き動作を誘発する)。そこで、われわれは、マウスの痒み関連動作である掻き動作を指標にして、histamine 以外の内因性の痒みのメディエーターの探索及び、痒みの発生機序の解明を行っている。その中で、従来、マスト細胞が histamine 等の痒みメディエーターを産生遊離する重要な細胞とされてきた。しかし、表皮と表皮直下神経網を除去すると、痒みが消失することが古くから知られていること<sup>4)</sup>やマウスの痒みのモデル系を用いた研究結果から皮膚の表層の大部分を占めるケラチノサイト (keratinocytes) が、痒みの発生に重要である可能性が推測される。<sup>5-8)</sup> そこで、以下にわれわれが、substance P 誘発の痒みマウスモデルから得られた成果を基にケラチノサイトに着目した経緯と新たに明らかにしたケラチノサイト由来の起痒物質・痒みの増強物質並びにケラチノサイトに作用する物質について紹介する。

## 2. Substance P 誘発掻き動作へのマスト細胞の関与<sup>9)</sup>

Substance P は、アミノ酸 11 個の末梢から中枢神経系に至るまで広く分布するペプチドである。<sup>10)</sup> また、痒みに関しては、アトピー性皮膚炎等の掻痒性皮膚疾患の痒みへの関与が示唆されている。<sup>11-13)</sup> Hagermark らは、健常なヒトの皮膚への substance P の皮内注射が痒みを起こし、その機序としてマスト細胞—histamine 系が関与しているであろうということ報告している。<sup>14)</sup> しかしながら、ヒトで痒みを誘発させる濃度の substance P<sup>15)</sup> をヒト皮膚マスト細胞に作用させても histamine の遊離は起こらない。<sup>16)</sup> このことから、マスト細胞—histamine 系が substance P 誘発の痒みに重要でないことが推測されるが詳細は不明である。

一方、マウスにおいても substance P の皮内注射は、NK<sub>1</sub> 受容体を介して痒み関連動作の掻き動作を誘発した。<sup>3,9)</sup> H<sub>1</sub> histamine 受容体遮断薬やマスト

細胞欠損マウス (WBB6F1 W/W<sup>v</sup>) を使った実験から、substance P 誘発の掻き動作にマスト細胞—histamine 系の関与は少なく、この系以外の機序が重要であることを示唆した。したがって、(1)表皮と表皮直下神経網の除去により痒みが消失すること、<sup>4)</sup> (2)ケラチノサイトが表皮の大部分占めること、さらに(3)substance P がケラチノサイトに作用すること<sup>17,18)</sup>から substance P の作用点として表皮ケラチノサイトを着目した。

## 3. ケラチノサイトからの Leukotriene B<sub>4</sub> 産生と掻き動作の誘発<sup>5,8,19)</sup>

Glucocorticoid を含む arachidonic acid 代謝物産生抑制薬は、アトピー性皮膚炎などの慢性掻痒性皮膚疾患に対して、抗炎症効果とともに痒みを軽減する。<sup>20)</sup> マウスへの glucocorticoid である dexamethasone や betamethasone は、substance P 誘発の掻き動作を抑制した。また、phospholipase A<sub>2</sub> 阻害薬 (AACOCF<sub>3</sub>) によっても同様の抑制効果が認められた。これらのことは、substance P 誘発掻き動作への arachidonic acid 代謝物の関与が示唆される。Substance P 誘発掻き動作は、さらに、5-lipoxygenase 阻害薬 (zileuton) では抑制されるが、cyclooxygenase 阻害薬 (indomethacin; diclofenac) 及び EP<sub>1</sub> prostaglandin (PG) E<sub>2</sub> 受容体拮抗薬 (ONO-NT-012) では抑制されず、増強した (恐らく arachidonic acid の代謝が、5-lipoxygenase による代謝系へと傾いたことによるものかもしれない)。5-Lipoxygenase は、arachidonic acid を leukotriene (LT) B<sub>4</sub> 及び cycteinylls へと代謝する酵素である。Substance P 誘発掻き動作は、LTB<sub>4</sub> 受容体 (BLT<sub>1</sub>) 拮抗薬 (ONO-5047) で抑制されるが、cycteinylls 受容体拮抗薬 (pranlukast) では抑制されなかった。以上の結果から、substance P 誘発掻き動作に PGE<sub>2</sub> というよりむしろ LTB<sub>4</sub> が関与していることが明らかとなった。

ところで、最近、opioid ペプチドに類似したアミノ酸配列を有するが opioid 受容体に親和性を示さない nociceptin<sup>21)</sup> が、起痒物質の1つであることをわれわれは、明らかにした。マウスへの nociceptin の皮内注射は掻き動作を誘発し、H<sub>1</sub> histamine 受容体拮抗薬では抑制されなかった。しかし、H<sub>1</sub> histamine 受容体拮抗作用に加え、BLT<sub>1</sub> 受容体拮抗作用を示す抗アレルギー薬である azelastine<sup>6)</sup> や

LTB<sub>4</sub> 受容体 (BLT<sub>1</sub>) 拮抗薬 (ONO-5047) が nociceptin 誘発搔き動作を抑制したことから、nociceptin の搔き動作惹起作用にも LTB<sub>4</sub> が関与していることが明らかにされた。

次に LTB<sub>4</sub> が搔き動作を誘発するかということ調べた。LTB<sub>4</sub> の単独皮内注射は、搔き動作を引き起こすために使用した substance P (100 nmol/site) と比較して、0.03 nmol/site と非常に低用量をピークとして搔き動作が誘発された。しかし、prostaglandin E<sub>2</sub> 及び LTD<sub>4</sub> の皮内注射では、搔き動作が惹起されなかった。

続いて、LTB<sub>4</sub> が皮膚のどの細胞で産生されるか調べた。Substance P 及び nociceptin 誘発搔き動作は、H<sub>1</sub> histamine 受容体遮断薬抵抗性であり (chlorphenilamine, terfenadine)、また、マスト細胞欠損マウスを用いた実験<sup>9)</sup> 受容体の発現分布<sup>8)</sup> や作用<sup>17,18)</sup> から考えると、マスト細胞でなく皮膚表層の大部分を占めるケラチノサイトを LTB<sub>4</sub> の産生細胞の候補とした。培養ケラチノサイトへの substance P や nociceptin の投与は、LTB<sub>4</sub> 産生を増大させた。したがって、substance P 及び nociceptin の皮内注射によって少なくともケラチノサイトから LTB<sub>4</sub> が産生されることが明らかとなった。

LTB<sub>4</sub> の受容体には、BLT<sub>1</sub> と BLT<sub>2</sub> 受容体がある。<sup>22,23)</sup> LTB<sub>4</sub> に対する親和性は、BLT<sub>1</sub> の方が明らかに強い。<sup>23)</sup> また、substance P や nociceptin 誘発の搔き動作が BLT<sub>1</sub> 受容体拮抗薬の ONO-4057 で抑制された。したがって、LTB<sub>4</sub> は、BLT<sub>1</sub> 受容体に作用して、痒みを誘発している可能性が示唆された。そこで、ケラチノサイトで産生された LTB<sub>4</sub> 及び皮内注射された LTB<sub>4</sub> の作用点を考えた。BLT<sub>1</sub> 受容体は、白血球に多く発現していることが報告されているが、他の臓器での発現は乏しい。<sup>22)</sup> 健常マウスへの LTB<sub>4</sub> の皮内注射が、割合早い時間で搔き動作を誘発することから、白血球以外の細胞として、一次感覚神経への直接作用の可能性について調べた。BLT<sub>1</sub> 受容体 mRNA は、一次感覚神経の細胞体が集合している後根神経節において検出され、また、免疫組織化学的染色では、BLT<sub>1</sub> 受容体免疫活性が後根神経節の特に capsaicin 受容体である TRPV<sub>1</sub> 受容体免疫活性陽性の小型の細胞並びに、一次感覚神経上に認められた。さらに、LTB<sub>4</sub> を初代培養後根神経節細胞へ作用させると、細胞内カル

シウム濃度の増加が観察された。TRPV<sub>1</sub> 受容体発現神経は、痒みの発生に関与していることから、<sup>9)</sup> LTB<sub>4</sub> の作用点が少なくとも TRPV<sub>1</sub> 及び BLT<sub>1</sub> 受容体発現陽性の一次感覚神経であることが示唆される。

以上をまとめると、substance P 並びに nociceptin の皮内注射が、一次感覚神経への直接作用に加え、皮膚のケラチノサイトを刺激して LTB<sub>4</sub> 産生を行い、LTB<sub>4</sub> が一次感覚神経を刺激して搔き動作が誘発されると考えられる。つまり、LTB<sub>4</sub> が新規起痒物質の1つであることが示唆される。

#### 4. ケラチノサイトからの Nitric Oxide 産生と搔き動作の増強<sup>7)</sup>

Nitric oxide (NO) は、L-arginine から nitric oxide synthase (NOS) によって産生される。<sup>24)</sup> 皮膚においては、感染、紫外線照射、抗原刺激などで NO が産生され、NO が寄生防御、創傷治癒、炎症、疼痛増強などへ関与することが報告されている。<sup>25,26)</sup> また、慢性搔痒性皮膚疾患であるアトピー性皮膚炎や乾癬などの皮膚で NO 産生が増加していることが報告されている。<sup>27,28)</sup> しかしながら、NO の痒み発生への関与に関しての報告はこれまでなかった。そこで、substance P が NOS 発現細胞に作用して NO を産生することから、<sup>29)</sup> substance P 誘発搔き動作への NO の関与と役割について調べた。Substance P 誘発の搔き動作は、NOS 阻害剤の L-NAME や 7-NI によって抑制されたことから、本搔き動作への NO の関与が示唆された。しかしながら、NO 産生の生体内の基質である L-arginine や NO ドナーである NOR3 の単独皮内注射では、搔き動作が起こらなかった。一方、L-arginine や NOR3 は、substance P の作用を増強した。したがって、NO は起痒物質というよりも痒みの増強物質としての役割を担っていることが示唆された。われわれは、substance P の皮内注射が、皮膚で NO を産生するかどうか皮膚マイクロダイアリシス法による NO 代謝物 nitrite の検出法を考案し、<sup>30)</sup> 測定した。Substance P の皮内注射により NO が、注射後 5 分をピークとして産生され、この時間経過は、ほぼ搔き動作回数の増加の時間経過と一致していた。また、ケラチノサイトが、NOS を発現していることから、<sup>31)</sup> 培養ケラチノサイトへ substance P を作用させたところ、NO 産生が認められた。これら皮膚

及びケラチノサイトへの substance P 投与による NO 産生は NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬や NOS 阻害剤で抑制された。

さらに、自然発症アトピー性皮膚炎モデルマウスである NC マウスの掻き動作が NOS 阻害剤の L-NAME によって皮膚での NO 産生に加え、掻き動作も抑制することから、アトピー性皮膚炎の痒みにも NO が関与している可能性が示唆される。<sup>32)</sup>

以上の結果から、ケラチノサイトが産生する NO が痒みに関係しており、NO が起痒物質というよりむしろ痒みの増強因子として働いていることを明らかにした。

### 5. Tryptase-PAR2 系を介した掻き動作惹起作用<sup>33)</sup>

マスト細胞の脱顆粒促進薬である compound 48/80 は、histamine で掻き動作を誘発しない ddY 系マウスで掻き動作を誘発する。<sup>3)</sup> また、受身皮膚アナフィラキシーで誘発されるマスト細胞を介した掻き動作は、抗ヒスタミン薬では完全に抑制されない。<sup>34)</sup> このことは、histamine 以外の起痒物質の存在が示唆される。マウスマスト細胞には、histamine, serotonin のほかに tryptase が含有されている。この tryptase は、そのほとんどがマスト細胞で産生される typsine 様 serine-protease である。最近、protease-activated receptor (PAR) が発見され、特に tryptase は、PAR-2 に作用し、<sup>35)</sup> また PAR-2 は皮膚の中でもケラチノサイトや一次感覚神経に発現していることが知られている。<sup>36)</sup> 健常なヒトへの PAR-2 agonist の皮内注射は痒みを誘発し、さらにアトピー性皮膚炎患者ではその作用が増強していることが報告されており、<sup>37)</sup> 痒みへの PAR-2 の関与が指摘されている。そこで、われわれは、tryptase が痒みの発生に関与しているか調べた。Tryptase のマウスへの皮内注射は、0.1 ng/site をピークとして掻き動作を誘発した。この反応は、serine-protease 阻害剤の nafamostat mesilate で抑制された。さらにマスト細胞の脱顆粒促進薬である compound 48/80 による掻き動作が、nafamostat mesilate や同様の阻害剤である leupeptin で抑制されたことから、マスト細胞からの tryptase が掻き動作の発生に関与していることを示唆した。

次に、tryptase 及び compound 48/80 誘発の掻き動作へ PAR-2 の関与について検討した。PAR-2 受

容体の拮抗薬（正確には、拮抗作用を有するペプチド）及び、tryptase が切断する PAR-2 受容体の細胞外にでている部位を認識する抗体の前処置を行ったところ、tryptase 及び compound 48/80 誘発の掻き動作が抑制された。これらの結果は、tryptase-PAR2 系が痒みの誘発に重要であると考えられる。PAR-2 は、ケラチノサイトや一次感覚神経に発現していることが知られていることから、<sup>36)</sup> tryptase が一次感覚神経へ直接作用し痒みを誘発することに加え、ケラチノサイトに作用してなんらかの痒み誘発あるいは増強因子を産生・遊離する可能性が示唆される。

### 6. おわりに

これまで、痒みの誘発には、マスト細胞—histamine 系の重要性が示唆されてきた。しかしながら、臨床上問題となるアトピー性皮膚炎などの慢性掻痒性皮膚疾患の痒みへの histamine の関与が低いことから、新たな痒みの発生機序の解明が重要になってきた。その中で、Kuraishi ら<sup>3)</sup>による動物を用いた痒みの評価法の確立は、新たな痒みの発生機序の解明に重要な起点となり、上記のような痒みの発生機序の詳細、新たな起痒物質並びに痒みの増強物質の候補を導くに至っている。本総説では、ケラチノサイトが新たな起痒物質・増強物質探索にとって重要な細胞であることをこれまでの研究成果を基に紹介した。

一次感覚神経は、健常なヒトの皮膚では、皮膚の基底層に広くその終末が分布しており、表皮内にはほとんど伸展していない。しかしながら、アトピー性皮膚炎などの慢性掻痒性皮膚疾患の皮膚では、表皮の肥厚はもとより、一次感覚神経の終末が表皮内に伸展している病理像が認められる。<sup>38-40)</sup> このことは、ケラチノサイトから痒み物質及び痒みの増強物質の影響が一次感覚神経に作用し易い状況となっている (Fig. 1)。Shelly と Arther の報告では表皮と表皮直下神経網の除去により痒みが消失することから、<sup>4)</sup> ケラチノサイトに接している一次感覚神経が痒みの伝達に重要である可能性を示唆する。そこで、ケラチノサイトに着目し、ケラチノサイト遊離物質を調査することに加え、掻痒性皮膚疾患では表皮内及びその近傍には、マスト細胞はもちろんのことランゲルハンス細胞、白血球、その他炎症性細胞の浸潤が認められることから、これら細胞との相互

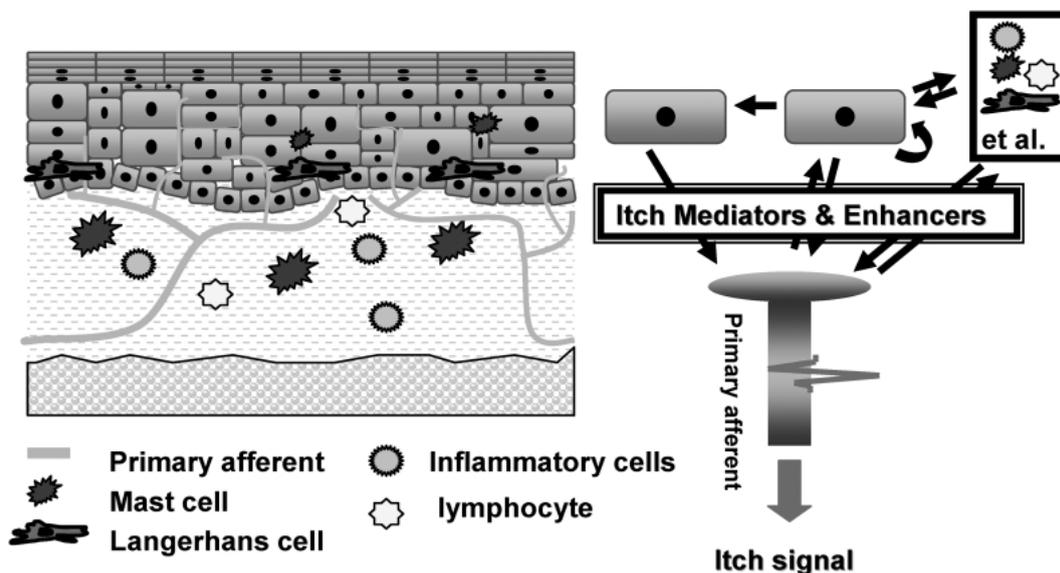


Fig. 1. Schema on the Interaction between Keratinocytes and Primary Afferents in Epidermis for the Induction of Itch in Chronic Skin Disease

作用によるケラチノサイト刺激物質を調査することは、新規抗搔痒薬開発への重要な情報源となる (Fig. 1)。また、抗搔痒薬の開発としては、ケラチノサイト刺激物質あるいは遊離物質に対する拮抗薬/阻害薬だけでなく、ケラチノサイトからの様々な物質の遊離を阻害 (膜安定化など) する薬物も新規抗搔痒薬になり得ると考えられる。

**謝辞** 本研究を遂行するにあたり、直接終始有益な御指導・御鞭撻を賜りました富山大学薬学部薬品作用学 倉石 泰教授に厚く御礼を申し上げます。また、本研究開始時に御指導・御協力して頂きました、富山大学和漢医薬学総合研究所 長澤哲郎博士、東田千尋博士、並びに林 和子技官に御礼申し上げます。様々な御助言を頂きました現奥羽大学薬学部 野島浩史教授に御礼申し上げます。ケラチノサイトの培養に関して直接御指導して頂きました昭和大学 柏木麻里子博士に深く感謝いたします。本総説で紹介した研究に関しての共同研究者として、宮本(旧姓：山口)朋美博士、九十九透仁修士、谷下田雄一修士、右井春奈修士に深く感謝いたします。また、本研究で使用した様々な拮抗薬、阻害薬を快く提供して頂きました小野薬品工業株式会社、エーザイ株式会社、並びに鳥居薬品に感謝いたします。

## REFERENCES

- 1) Wahlgren C.-F., *J. Dermatol.*, **26**, 770-779 (1999).
- 2) Wahlgren C.-F., *Acta Derm. Venereol. Suppl.*, **165**, 1-53 (1991).
- 3) Kuraishi Y., Nagasawa T., Hayashi K., Satoh M., *Eur. J. Pharmacol.*, **275**, 229-233 (1995).
- 4) Shelly W. B., Arthur R. P., *Acta Dermatol.*, **76**, 296-323 (1957).
- 5) Andoh T., Katsube N., Maruyama M., Kuraishi Y., *J. Invest. Dermatol.*, **117**, 1621-1626 (2001).
- 6) Andoh T., Kuraishi Y., *Eur. J. Pharmacol.*, **436**, 235-239 (2002).
- 7) Andoh T., Kuraishi Y., *Br. J. Pharmacol.*, **138**, 202-208 (2003).
- 8) Andoh T., Yageta Y., Takeshima H., Kuraishi Y., *J. Invest. Dermatol.*, **123**, 196-201 (2004).
- 9) Andoh T., Nagasawa T., Satoh M., Kuraishi Y., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **286**, 1140-1145 (1998).
- 10) Prenow B., *Pharmacol. Rev.*, **35**, 85-141 (1983).
- 11) Kaku H., Fujita Y., Yago H., Naka F., Kawakubo H., Nakano K., Nishikawa K., Suehiro S., *Nippon Jinzo Gakkai Shi*, **32**, 319-326 (1990).
- 12) Heyer J., Hornstein O. P., Handwerker H.

- O., *Acta Derm. Venereol.*, **71**, 291–295 (1991).
- 13) Ellis C. N., Berberian B., Sulica V. I., Dodd W. A., Jarratt M. T., Katz H. I., Praver S., Krueger G., Rex Jr. I. H., Wolf J. E., *J. Am. Acad. Dermatol.*, **29**, 438–442 (1993).
- 14) Hägermark Ö., Hökfelt T., Pernow B., *J. Invest. Dermatol.*, **71**, 233–235 (1978).
- 15) Fjellner B., Hägermark Ö., *Acta Dermatovener.*, **61**, 245–250 (1981).
- 16) Ebertz J. M., Hirshman C. A., Kettelkamp N. S., Uno H., Hanifin J. M., *J. Invest. Dermatol.*, **88**, 682–685 (1987).
- 17) Koizumi H., Yasui C., Fukaya T., Ueda T., Ohkawara A., *Exp. Dermatol.*, **3**, 91–98 (1994).
- 18) Staniek V., Doutremepuich J., Schmitt C., Claudy A., Misery L., *Pathobiology*, **67**, 51–54 (1999).
- 19) Andoh T., Kuraishi Y., *Mol. Brain Res.*, **137**, 263–266 (2005).
- 20) Felix R., Shuster S., *Br. J. Dermatol.*, **93**, 303–312 (1975).
- 21) Hengdenson G., McKnight A. T., *Trends Pharmacol. Sci.*, **18**, 293–300 (1997).
- 22) Yokomizo T., Izumi T., Chang K., Takuwa Y., Shimizu T., *Nature*, **387**, 620–624 (1997).
- 23) Yokomizo T., Kato K., Terawaki K., Izumi T., Shimizu T., *J. Exp. Med.*, **192**, 421–431 (2000).
- 24) Palmer R. M., Ashton D. S., Moncada S., *Nature*, **333**, 664–666 (1988).
- 25) Moncada S., Palmer R. M., Higgs E. A., *Pharmacol. Rev.*, **43**, 109–140 (1991).
- 26) Laskin J. D., Heck D. E., Laskin D. L., *Trends Endocrinol. Metab.*, **5**, 377–382 (1994).
- 27) Ormerod A. D., Weller R., Copeland P., Benjamin N., Ralston S. H., Grabowski P., Herriot R., *Arch. Dermatol. Res.*, **290**, 3–8 (1998).
- 28) Taniuchi S., Kojima T., Hara Mt. K., Yamamoto A., Sasai M., Takahashi H., Kobayashi Y., *Allergy*, **56**, 693–695 (2001).
- 29) Bull H. A., Hothersall J., Chowdhury N., Choen J., Dowd P. M., *J. Invest. Dermatol.*, **106**, 655–660 (1996).
- 30) Andoh T., Kuraishi Y., *Eur. J. Pharmacol.*, **332**, 279–282 (1997).
- 31) Baudouin J. E., Tachon P., *J. Invest. Dermatol.*, **106**, 428–431 (1996).
- 32) Tsukumo Y., Andoh T., Yamaguchi T., Nojima H., Kuraishi Y., *Folia Pharmacol. Jpn.*, **114**, Suppl. 1, 17P–21P (1999).
- 33) Ui H., Andoh T., Lee J. B., Nojima H., Kuraishi Y., *Eur. J. Pharmacol.*, **530**, 172–178 (2006).
- 34) Inagaki N., Nakamura N., Nagao M., Musoh K., Kawasaki H., Nagai H., *Eur. J. Pharmacol.*, **367**, 361–371 (1999).
- 35) Molino M., Barnathan E. S., Numerof R., Clark J., Dreyer M., Cumashi A., Hoxie J. A., Schechter N., Woolkalis M., Brass L. F., *J. Biol. Chem.*, **272**, 4043–4049 (1997).
- 36) Steinhoff M., Corvera C. U., Thoma M. S., Kong W., McAlpine B. E., Caughey G. H., Ansel J. C., Bunnett N. W., *Exp. Dermatol.*, **8**, 282–294 (1999).
- 37) Steinhoff M., Neisius U., Ikoma A., Fartasch M., Heyer G., Skov P. S., Luger T. A., Schmeltz M., *J. Neurosci.*, **23**, 6176–6180 (2003).
- 38) Tobin D., Nabarro G., Baart de la Faille H., van Vloten W. A., van der Putte S. C., Schuurman H. J., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **90**, 613–622 (1992).
- 39) Sugiura H., Omoto M., Hirata Y., Danno K., Uehara M., *Arch. Dermatol. Res.*, **289**, 125–131 (1997).
- 40) Urashima R., Mihara M., *Virchows Arch.*, **432**, 363–370 (1998).