

---

## 総 説

---

# カプサイシンの作用とそのレセプター, TRPV1, 及びそれらと関連する小型一次知覚ニューロンの概観

中川 弘, 樋浦 明夫\*

キーワード: カプサイシン, ヒスタミン, 痒み, TRPV1

## An Overview of the Actions of Capsaicin and Its Receptor, TRPV1, and Their Relations to Small Primary Sensory Neurons

Hiroshi NAKAGAWA, Akio HIURA\*

**Abstract:** The specific actions of capsaicin on the small primary afferent neurons with regard to neurogenic inflammation and plasma extravasation are examined in this review. First, a short history of the study of capsaicin is introduced from the viewpoint of the efferent function of capsaicin-sensitive nerve fibers. Agonist (resiniferatoxin) and antagonists (capsazepine and ruthenium red) of capsaicin are referred, to better understand the action of the drug. The significance of the discovery of capsaicin receptor, TRPV1, and its characteristic features (polymodal receptor) are discussed based on recent reports, although the sensitization or desensitization mechanisms are not yet resolved. This review also briefly deals with the therapeutic use of capsaicin and its agonist and antagonist for relief pain. Whether or not capsaicin-sensitive nerve fibers are involved in itching is examined by a recent literature survey. TRPV1-expressing nerve fibers were recently reported to be responsible for the itching sensation. Then, we proposed putative three possible itching pathways. The participation of pure sensory nerve fibers which exclusively transmit itchiness has not been found, as yet.

### 1. カプサイシンに関する研究史の概要

植物の唐辛子から抽出したカプサイシンの発見と料理への利用についての歴史は他のレビューを参照すると良い<sup>1,2)</sup>。カプサイシンは、最も痛み刺激のある化合物の1つで、「辛さ」と「灼熱感」を引き起こす<sup>3)</sup>。Szolcsányiのレビューから、カプサイシン研究のパイオニアはハンガリーの研究者たちであることがわかる<sup>4)</sup>。一方、最近のインド軍隊による世界で最も辛い唐辛子である bhut jolokia, 別名「ghost chili (お化けトウガラシ)」(100万 Scoville 単位以上)の武器としての開発と使用(Mainichi Weekly, 2010年4月3日号)は、カプサイシ

ン研究の歴史に汚点を残した。

カプサイシンの作用の第1の特徴は、痛み感覚を引き起こすことであり、第2の特徴は、繰り返し投与により脱感作(痛覚鈍麻)を誘導することにある。しかしながら、機械的刺激に対するアロディニア(触覚異常) allodynia や痛覚過敏は、中枢の侵害受容性ニューロン(脊髄後角内の投射ニューロン)の反応性の増強によるものであり、中枢性感作と呼ばれていることを忘れてはならない<sup>5)</sup>。第3の特徴は、一次求心(知覚)性ニューロンに対する可逆的あるいは不可逆的な変性作用である。その変性作用の程度は、カプサイシンの投

---

徳島大学病院障害者歯科

\*徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部口腔組織学分野

Tokushima University Hospital, Dentistry for Persons with Disabilities

\*Department of Oral Histology, The University of Tokushima, Institute of Health Bioscience

与量、動物の年齢、動物種に依存している。実験系におけるカプサイシンの投与方法には、全身投与と局所投与がある。前者は、皮下投与、腹腔内投与および血管内投与によって、循環系を介して動物や人の全身に影響を与える。一方、後者は、カプサイシンを注射あるいは貼付した局所に効果を発揮する。これらの特徴に共通しているのは、カプサイシンが小型の一次求心性ニューロン（カプサイシン感受性ニューロン）やその軸索に選択的に影響を与えるということにある。

### 1. カプサイシン感受性ニューロンの“知覚・運動性”作用

カプサイシン感受性ニューロンの特異な機能を知ることは、カプサイシンの作用を理解する上で有益である。カプサイシン感受性一次知覚ニューロンの末梢性終末は、皮膚や内臓に広く分布していて、様々な物理的あるいは化学的刺激によって興奮すると、末梢と中枢の両方で貯えていた神経伝達物質を放出する。そのカプサイシン感受性知覚神経による内臓や自律神経機能に対する調節は知覚・運動性作用と呼ばれている<sup>6)</sup>。知覚ニューロンにおけるこのタイプの作用は、「局所的効果器作用」あるいは「軸索反射」とも呼ばれる<sup>7)</sup>。軸索反射は、1つの知覚神経からの神経線維が末梢で二股に分かれているために起こると考えられている。二股の一方は刺激を感知し、もう一方は血管に終止している。知覚神経の終末は、刺激によりインパルスを発生し、分岐点でインパルスが逆行性（血管側）に伝導する<sup>7)</sup>。神経原性炎症や発赤は、この軸索反射のメカニズムによってしばしば説明されてきた<sup>7)</sup>。軸索反射によって起こる血管拡張（発赤の原因）や血漿タンパク質の血管外滲出（膨疹の原因）にカプサイシン感受性知覚ニューロンが関係していることは、多くの実験結果により明らかにされている。この現象は自律神経に関わりなく引き起こされ、外科的知覚神経切除によって阻害される<sup>7)</sup>。さらに、局所的効果器作用は、末梢の知覚神経終末が刺激された時、皮膚や内臓の神経終末からサブスタンス P (SP) のようなメディエーターの放出によって仲介されると信じられている。Holzerら<sup>7)</sup>によると、局所というのは求心性（知覚）ニューロンの末梢やその近傍の限局された部位であること、また効果器というのは受容体構造あるいは刺激に対して瞬時に反応する能力のことを意味する。

カプサイシン感受性ニューロンは、前述した古典的な遠心性作用である軸索反射以外に、直接活性化されても同じ終末から伝達物質を放出する。すなわち、刺激の受容と神経ペプチドの放出が、分枝を介さずに同じ終末で同時に起こる。このタイプの遠心（運動）性作用は、ハンガリーの研究者たちによって“知覚・運動性（相互）作用”と名づけられ<sup>8,9)</sup>、現在、多くの研究により支持されている<sup>6,7)</sup>。この知覚・運動性作用（すなわち神経原性炎症や知覚神経ペプチドの放出）が、局所麻酔薬や

フグ毒によって抑制されるということは、それが軸索伝達には関係していないことを示している<sup>8,9)</sup>。カプサイシン感受性知覚ニューロンは、痛みの閾値より低いレベルの刺激で遠心性作用を発現する<sup>4)</sup>。いずれにしても、この2つのタイプの遠心性作用は、神経病理・生理学的状態における非常に重要な概念である。

NaとCaの両方が流入する陽イオンチャネルであるというTRPV1の特徴的な性質は、前述のカプサイシン感受性ニューロンの知覚・運動性作用を説明できる<sup>10)</sup>。

### 2. カプサイシンの全身投与

赤唐辛子の成分であるカプサイシンによって、小型の一次知覚ニューロンが選択的に破壊されるという重要な発見以来<sup>11)</sup>、カプサイシンは神経解剖学的研究<sup>12)</sup>、神経薬理学的研究<sup>13,14)</sup>、神経生理学的研究<sup>15)</sup>に広く用いられてきた。カプサイシン（50 mg/kg）を生後間もない齧歯類の皮下に投与すると、成長を阻害することなく、後根神経節（DRG）や三叉神経節（TG）のニューロンや無髄のC線維の約70%が不可逆的（永久的）に減少する<sup>11)</sup>。その結果、急性の侵害熱刺激に対する反応がラットでは消失し、マウスでは消失しない<sup>16)</sup>が、炎症状態での侵害熱刺激に対しては、両種とも痛覚過敏を示す<sup>17,18)</sup>。

成熟したラットへのカプサイシンの全身投与は、いくらかの小型の知覚ニューロンや無髄の知覚C線維に特異的な形態変化を引き起こす。細胞質やその神経突起はわずかに変性する程度だが、その末梢の終末はかなり破壊されていることは重要である。これに関連して、分離培養したヒヨコのDRGニューロンの成長円錐がカプサイシンにより退縮するが、カプサイシンのない培養下にもどすと再生するという報告がある<sup>19)</sup>。さらに成熟したラットへのカプサイシン（50 mg/kg）の全身投与では、C線維の消失にかなりの個体差が見られ、線維が減少しない個体もいれば、わずかに減少する個体もいる<sup>20)</sup>。

哺乳類のある特殊なタイプの一次知覚ニューロンにおいて、カプサイシンによって障害をうけやすいという性質が成長の間に消失する（カプサイシンに対して抵抗性をもつ）ということは、疑いのないことである<sup>12)</sup>。さらに、成熟したラットに対するカプサイシンの投与は、新生仔期に比べて小型のニューロンに選択的に作用する<sup>14)</sup>。このことは、成熟動物のポリモダルな侵害受容器がカプサイシンに対して特異的な感受性を持つことを意味する<sup>21)</sup>。それに対して、新生仔期の知覚ニューロンの破壊は、より非選択的である<sup>10)</sup>。従って、新生仔と成熟動物の間にみられるカプサイシンの全身投与による作用の違いの評価は大切である。

### 3. カプサイシンの局所投与

カプサイシンの作用についての生理学的研究の結果は、主にLynnの報告に基づいている<sup>22)</sup>。なぜなら、そ

の報告は簡明かつ詳細であるからである。カプサイシンの局所投与によって哺乳類の体性、内臓性器官（皮膚や気管等）で引き起こされる広範囲に及ぶ興奮作用は、主に無髄C線維に対する特異的な作用によるものである<sup>22)</sup>。特に、全ての哺乳類の冷知覚受容性C線維と機械的受容性C線維以外の皮膚ポリモダール（化学、熱、浸透圧、リガンド等）侵害受容性C線維を興奮させる。カプサイシンは遅い伝達速度を有するC線維を持つ小型のDRG細胞を脱分極（興奮）させることで作用を発揮する。体性や内臓性組織に分布している小型の神経ニューロン内のニューロペプチド（SP, CGRP, VIP）が、カプサイシンによって減少する。体性や内臓性器官にあるポリモダール受容体に対するカプサイシンの選択的脱感作や毒性作用は、末梢における鎮痛作用に効能をもつと同時に、神経原性炎症に影響を及ぼす効能もある。

ヒトの皮膚へのカプサイシンの局所投与は、焼けるような痛みや熱および圧に対する顕著な痛覚過敏を引き起こす。その後、カプサイシンを繰り返し投与すると脱感作が生じる。我々は、カプサイシンを香辛料として日常的に使用すると、口腔粘膜がカプサイシンの刺激作用により脱感作されることを経験的に知っている。1%のカプサイシンを舌に繰り返し投与することで、カプサイシンやマスタードオイル（カラシ油）に対して脱感作（感じなくなる）されることは容易に想像される。一方、カプサイシンによって、味覚や機械的知覚（触覚、ピン刺し刺激、圧覚等）は影響を受けない<sup>14)</sup>。実験動物において、カプサイシンは、軸索反射によって、投与した部位やその周辺の皮膚の血管を拡張させ、発赤と血漿の血管外漏出（膨疹）を引き起こす。カプサイシンの反復投与によって、発赤と膨疹も減少する。興味深いことに、カプサイシン投与の中断により、侵害刺激に対する感受性は回復し、熱刺激、逆行性電気刺激や化学的侵害刺激およびアレルギー刺激による血漿の漏出も回復する。

動物実験に反して、ヒトの前腕の掌側へのアレルギー原滴下に先立つカプサイシンの前投与は、急性の灼熱痛と発赤を抑制しないが、膨疹を抑制する<sup>23)</sup>。この結果から、発赤はカプサイシン感受性知覚線維と関係しないが、膨疹反応とカプサイシン感受性知覚線維は密接に関係すると考えられる。

SzallasiとBlumberg<sup>2)</sup>は、バニロイドによる知覚神経ニューロンの興奮後の「神経機能障害」を基に、レセプターの「脱感作 desensitization」と「耐性 tachyphylaxis」を区別している。それによると、脱感作はアゴニスト（カプサイシン）によって占領された受容体の活性が急速に消失し、ニューロンが侵害熱刺激、機械的刺激や内因性物質（ヒスタミンやブラディキニン等）と外因性物質（キシレンやマスタードオイル等）によるアレルギー性炎症による刺激等の様々な刺激に反応しなくなることを指す。一方、耐性は、アゴニストの繰り返し投与により、反応が徐々に消失していくことを指す。脱感作と耐

性は、ニューロンの障害が軽度であるために起こる可逆的な現象である。それ故、知覚ニューロンの重度な障害である変性や細胞死とは区別される<sup>2)</sup>。脱感作のメカニズムは、カプサイシンの量に依存していること以外、不明な点が残されている<sup>21)</sup>。臨床的な治療にカプサイシンを用いる場合、不可逆的な毒性反応を引き起こさずに脱感作を誘導する正確な濃度が目安になる。

#### 4. カプサイシンのアゴニストとアンタゴニスト

カプサイシンのアゴニストとアンタゴニストについての知識は、カプサイシンの作用を理解する上で重要である。アゴニストとしてRTX（レシニフェラトキシン）について、アンタゴニストとしてはCPZ（カプサゼピン）とRR（ルテニウムレッド）について簡単に紹介する。

RTXに関する以下の記述は、SzallasiとBlumberg<sup>2)</sup>のレビューから引用している。RTXは、サボテンのような植物の*Euphorbia resinifera*から抽出された強力な作用を持つカプサイシンのアナログである。*E. resinifera*を乾燥させた乳液は、2世紀にわたって鎮痛物質として用いられてきた。RTXは1975年に初めて分離され、1989年に非常に強い作用を持つバニロイドであることが証明された。RTXは、カプサイシンの数千倍の活性がある。カプサイシンとRTXは、ともに生物活性のもとになるバニロイド基を有しているが、後者はカプシノイドに見られる疎水性の単純な鎖ではなく、もっと重要な役割を果たす複雑で強固なジテルペン（炭素数20）骨格を持っている。RTXは、 $\alpha 1$ -酸性糖タンパク（orosomucoid）と特異的に結合し、カルシウムを流入させる能力の25倍もタンパク質との結合能を持っている。従って、RTXはVR（バニロイドレセプター=カプサイシン受容体の旧名。現在はTRPV1と呼称）との結合能とカルシウムを流入させる相対的な能力が、カプサイシンのそれらの能力に比べ約310倍高い。このことは、カプサイシンはカルシウム流入（VRチャネルを開ける能力）に優先的に作用し、一方RTXはVRに強く結合する能力を有することを意味する。従って、RTXが結合するドメインは、カルシウムの流入を誘導する部位とは異なる場所であると考えられる。RTXの血管内投与は、膀胱内に分布する知覚ニューロンの長期間脱感作を誘導し、尿失禁患者に対するカプサイシン投与による副作用なしに長期的な改善をもたらす。

一般的に用いられるバニロイドアンタゴニストであるCPZは、VRやRTX結合部位に競合的に結合し、バニロイドが引き起こす活性を抑制する。このアンタゴニストは、構造的にカプサイシンと類似しており、カプサイシンの知覚神経に対する全ての特異的作用を阻害する。しかしながら、CPZのVRに対する効果の解釈には、注意が必要である。というのは、CPZは電位依存性のカルシウムチャネルをブロックするからであり、このことは、CPZ非感受性のVRの存在を示唆している<sup>2)</sup>（VR

はカプサイシン特異的にカルシウムイオンが流入するから)。それは、今までの実験結果が矛盾している背景になっているかもしれない<sup>2)</sup>。ヒト皮下にカプサイシンを投与すると痛みを感じる。この痛みは、ごく微量のCPZの投与により半減する。CPZの発見は、カプサイシンが知覚ニューロンに特異的な結合部位(レセプター)を持っているという仮説を強く裏づけるものであった。TRPV1アンタゴニストが、カプサイシン、酸(pH5)、熱の全ての様式(ポリモダール)によって引き起こされるTRPV1活性に拮抗し、抗痛覚過敏効果を発揮するには、アンタゴニストが血液脳関門を通過する必要がある<sup>24)</sup>。多くのTRPV1アンタゴニストは、チャネルのブロックによって体温上昇を誘導するので、TRPV1は体温の調節にも大きな役割を果たしていると思われている<sup>24)</sup>。

RR(カルシウムチャネルブロッカー)は、無機性の多価陽イオン性の色素で、一次知覚ニューロンや平滑筋細胞へのカルシウム流入を阻害する。RRは、細胞内ミトコンドリアのカルシウム取り込みも阻害する<sup>25)</sup>。RRの作用は、ルテニウムイオンやルテニウム塩化物のどちらの作用にもよらない。カプサイシンの急性作用を抑制するRRの濃度の範囲は狭くて、0.1~10 μMの間である。RRの主な作用部位は細胞内でなく、細胞膜と考えられている。RRは、一次求心性神経の知覚機能や遠心性機能の両方を阻害することで、カプサイシンの選択的なアンタゴニストとして作用する。RR(30 nM以上)は、1 μMカプサイシン投与による一次知覚ニューロンの脱感作を阻害する。RRは、RTXがDRGの細胞膜に結合することを阻害しないので、RRの作用部位はVRではないようである。それ故、RR感受性の陽イオンチャネルにおいては、RRがチャネルの開口を直接阻害すると考えられている<sup>25)</sup>。一方、RRは、VR上のRTX結合部位にかなり選択的に結合するという報告もある<sup>26)</sup>。興味深いことに、RRは、カプサイシンによる侵害刺激の興奮を脱感作のごとく減弱する効果があるにもかかわらず、侵害熱刺激やプロトンによる興奮に対しては抑制効果を発揮しない<sup>27)</sup>。行動学的な動物実験において、RRが熱反応を抑制しないということは、最近のTRPV1遺伝子欠損マウスの研究と類似している。すなわち、TRPV(1, 2, 3, 4)欠損マウスに急性の侵害熱刺激に対する感受性の喪失がないことは、RRがマウスにおいてカプサイシンによる刺激作用のみを抑制するということと一致する<sup>27)</sup>。両者(RRとTRPV1欠損マウス)とも、カプサイシンの作用は抑制されるが、急性侵害熱刺激に対しては通常通り反応する。TRPV1チャネル開孔をRRが抑制しても、動物実験では熱刺激に対して反応が起こる。しかし、炎症状態では、感作されたTRPV1チャネルの補充が抑制されるので、侵害熱刺激に反応しなくなる<sup>27)</sup>。このようなRRが基本的で正常な温痛覚に干渉しないことは謎である<sup>27)</sup>。結局、RRのカプサイシンアン

タゴニストとしての分子的なメカニズムは、今のところ解明されていない。

TRPV1アゴニストが、カプサイシン感受性ニューロンの破壊や脱感作を引き起こし、結果的に抗侵害刺激作用を示すのに対して、TRPV1アンタゴニストは、発熱を伴わずにTRPV1を介する感作のみを抑制するので治療法として有益である<sup>24)</sup>。

## 5. カプサイシン貼付による局所的治療法

ヘルペス、糖尿病、寒冷蕁麻疹によって引き起こされた痛みの部位へのカプサイシン局所貼付(0.025%あるいは0.075%クリーム)は痛みを軽減する効果がある<sup>21)</sup>。局所的なカプサイシン投与によって軸索反射による発赤の消失が起こることから、皮膚の侵害受容C線維が脱感作されたと考えられる<sup>22)</sup>。病的状態(例えば、寒冷蕁麻疹)でのカプサイシンの減痛作用のメカニズムは正確には分からないけれども、カプサイシンによるポリモダールな侵害受容性C線維の選択的な脱感作が炎症やアレルギー性の病的状態に効果的である。しかしながら、慢性の痛みを持つ患者へのカプサイシンの局所貼付という治療法には、灼熱感(刺激痛)が随伴するという難点がある。神経痛の痛みは、しばしば、刺痛、電撃痛、焦熱痛、灼熱痛として表現され、侵害刺激による痛みとは区別される<sup>28)</sup>。低濃度(0.075%)のカプサイシン貼付は、神経痛による痛みを持つ患者の慢性痛を和らげる治療法として試みられている。この方法は、低い濃度の貼付のためと広く治療に準拠してくれないということから効果が乏しい<sup>25)</sup>。つい最近、Notoら<sup>28)</sup>は、NGX-4010(Qutenza)という高濃度(8%)の合成カプサイシンの皮膚貼付が、神経性の疼痛や異常知覚(ヘルペス後神経痛、HIV関連末梢知覚神経障害、糖尿病性神経障害による疼痛:ストッキング・グローブ症候群)を副作用や神経毒性を起こさずに抑制することができることを報告している<sup>28)</sup>。

TRPV1をターゲットとしたアゴニストやアンタゴニストを用いた治療法には問題が残っていて、有効な薬の開発が期待されている<sup>3, 4, 9, 24, 29-33)</sup>。特に、アンタゴニストのTRPV1の活性を抑制することによって起こる体温を上昇させる副作用を、プロトンが除去するという方法が、将来の有効な治療薬の開発につながる可能性がある<sup>34)</sup>。

## II. カプサイシン受容体, TRPV1

クローニングされたカプサイシン受容体は、新たにTRPV1(transient receptor potential vanilloid 1:かつてはパニロイドレセプターと呼ばれていた)と名づけられた。このレセプターは、カルシウムを通過させる非選択性の陽イオンチャネルであるTRPファミリーの1つであり、6つの膜貫通ドメイン(TM1~6)、細胞質内にアミノ基とカルボキシル基の終末、そしてTM5とTM6の

間に孔ループを共通のサブユニットとして持つ。機能的な TRP チャンネルは4つのサブユニット(4量体)で構成されている。TRPV1がクローニングされて以降, カプサイシンの作用は分子レベルで広く研究されるようになり, カプサイシンの分子ターゲットがイオンチャネルタンパク質であるということが証明された。以前の研究結果に一致するように, TRPV1は, 無髄のC線維を出す小型の一次知覚ニューロンや有髄のA $\delta$ 線維を出す中型の一次知覚ニューロンに特異的に発現していることが証明された<sup>36)</sup>。TRPV1は, 体性組織だけでなく内臓性組織など全ての組織に分布していると考えられている<sup>3)</sup>。この10年間で, このレビューに関連するTRPV1のトピックスだけでも多くのものが発表されている<sup>3, 4, 10, 24, 27, 29, 31, 32, 37-45)</sup>。

TRPV1は, 外因性刺激であるカプサイシンやそのアナログだけでなく, 内因性物質(内因性バニロイドであるアナンダミド, N-arachidonoyldopamineのような脂肪酸ドーパミン, アラキドン酸の誘導体およびポリアミン)や熱およびプロトンによっても単独で活性化される<sup>29, 30)</sup>。イオンチャネルであるTRPV1は, 特異的なポリモダル侵害受容器であり, 様々な侵害刺激の分子集積器である。それ故, 化学的あるいは物理的の刺激を調節する作用を有している<sup>3)</sup>。このことが, このチャネルの特徴的な性質となっている。プロスタグランジン, ブラディキニン, ATP, セロトニンおよびNGFのような炎症性のメディエーターも, TRPV1チャンネルをアロステリックに調節することでチャンネルを開くことができる<sup>3)</sup>。アゴニストの長期間の結合によるチャンネルの連続した開放が脱感作を誘導するかどうかは定かではない。プロテインキナーゼによるTRPV1のリン酸化がチャンネルの感作を引き起こすのに対して, プロテインフォスファターゼによる脱リン酸化が脱感作を誘導する。リン酸化と脱リン酸化の間の動的なバランスがチャンネルの活性化と非活性化にとって重要である<sup>3)</sup>。さらに, 細胞膜へのTRPV1の輸送が感作に関与していて, いくつかのキナーゼ(Src kinase, phosphoinositide 3-kinase, プロテインキナーゼC)が, このことに影響している。カプサイシンと熱による増強作用は, 機能的な電位センサーとしてのTRPV1チャンネルの開放を促進する<sup>10)</sup>。TRPV1の電位センサーは明らかでないが, 電位依存的なTRPV1の活性化は確かである<sup>42)</sup>。電位依存性の感作と脱感作が温度やリガンドの濃度によって調節されているので, TRPV1の熱やリガンドに対する感受性は固有の電位変化を反映している<sup>42)</sup>。すなわち, TRPV1チャンネルのユニークな特徴は, リガンド依存性開孔チャンネルであるだけでなく, 電位依存性開孔チャンネルでもあることにある<sup>10)</sup>。膜を貫通しているTM4が電位センサーと考えられている<sup>46)</sup>。多くのアゴニストによる電位センサーを直接調節する機能的なメカニズムの存在が議論されている<sup>46)</sup>。

カプサイシンと侵害熱刺激は, 非選択的陽イオンチャネル(TRPV1)を介して, 侵害受容性知覚ニューロンを活性化する<sup>47)</sup>。カプサイシンが結合することでチャンネルが開くとカルシウムが流入し, その結果, 侵害受容性神経に脱分極が起こる<sup>47)</sup>。侵害熱刺激は, 単独でTRPV1を活性化することができ, カプサイシンと同じメカニズムで痛みを誘導する<sup>47)</sup>。唐辛子を食べた時, 何故, 辛味と熱を同時に感じるのかという疑問や, 傷ついた部位が酸に曝されると何故痛みを感じるのかという疑問は, TRPV1がポリモダルセンサーであることで説明されている。TRPV1は, 痛み刺激の分子集積器として注目を集めている。このように, TRPV1は今や時のセンサーである。低いpH(プロトン)によって, カプサイシンと熱の作用が増強されるというのは最も不思議な現象である。熱によって引き起こされるTRPV1の特性とカプサイシンによって引き起こされるTRPV1の特性との違いは, 前者がカルシウム非依存性の脱感作を起こすということである<sup>39)</sup>。細胞外アシドーシスは, バニロイド結合部位に直接作用するのではなく, チャンネルの開放に直接作用するようである<sup>39)</sup>。Holzer<sup>3)</sup>は, 炎症下と知覚過敏時のTRPV1の役割について簡潔にまとめている。主な点は, 1) 炎症下や知覚過敏時には, 知覚神経にTRPV1が過剰に発現している。2) 熱, カプサイシン, プロトンや他のリガンドによって活性化されたTRPV1は, 侵害刺激の閾値が下がる。3) TRPV1ノックアウトマウスでは, 実験的な炎症下で熱に対する痛覚過敏は減少する。すなわち, TRPV1は病的状態下での侵害受容に必須なレセプターである。

TRPV1アゴニストやアンタゴニストの結合部位は, TM3とTM4ドメインのアミノ酸残基(セリン505~スレオニン550)<sup>48)</sup>にある。TM3とTM4の構造変化は, 細胞外のTM3-TM4リンカードメインを介するプロトンセンサーの活性化によって起こり, それはカプサイシンやRTXによる活性化にも関係している<sup>49)</sup>。しかしながら, リガンド結合部位の正確な位置(細胞外か細胞内かも含めて)は今まで正確に同定されていない<sup>31)</sup>。TM1近くのN末端の60個のアミノ酸を切除して異種発現させたヒトのTRPV1イソフォームは, プロトンやカプサイシンには反応しなかった。しかし, 47度以上の熱には反応した。このことから, 60個のアミノ酸が消失したことによるチャンネルタンパクの構造的な変化にもかかわらず, 侵害熱刺激は感知されるがカプサイシンや低pHは感知されないという結論が導かれる。6個のアンキリンドメインに結合するATPは, TRPV1チャンネルの開放を感作すると言われている<sup>10)</sup>。最近, 細胞質のコレステロールとガングリオシド(脂質ラフトに不可欠な構成要素)がTRPV1チャンネルの細胞膜周囲の脂質ラフトと干渉を起こし, チャンネルと侵害受容の機能的な調節に重要な役割を果たしていることが想定された<sup>32)</sup>。

TRP複合体は, TRPタンパク質以外に, 足場タンパ

ク質、チロシンキナーゼBや酵素（フォスホリパーゼC）やプロテインキナーゼCのレセプターを含んでいる<sup>38)</sup>。TRPV1、足場タンパク質のAキナーゼ固着タンパク質79/150（AKAP）およびPKCによるTRP複合体形成は、細胞膜の感受性を調節する遺伝子翻訳後の過程（細胞内カスケード）において、炎症時のチャネルの感作と密接に関連していることが報告された<sup>51)</sup>。また、TRPV1のC末端ドメインにAKAPの結合に関係する14のアミノ酸断片も発見された<sup>51)</sup>。さらに、細胞膜へのTRPV1タンパク質の輸送（補充）は、機能的なAKAPの存在に依存している<sup>51)</sup>。すなわち、TRP複合体は、感作や脱感作に極めて重要な役割を担っているようである。

### Ⅲ. TRPV1と痒み

慢性の掻痒症（アトピー性皮膚炎）は、極度の痒みのために皮膚を掻きむしったり（痒み反応＝痒み行動）、通常の眠りを阻害したりすることで、生活の質に悪影響を与える。痒みの緩和は、患者にとって痛みと同様に重要な問題である。しかしながら、ヒスタミンと掻痒感との密接な関係について実験的に証明されているにもかかわらず、痒み知覚のメカニズムは明らかにされていない<sup>52)</sup>。現在、痒みのメカニズムについて次の4つの説がある。1) 痒みだけに反応する特異的な知覚神経線維の存在を前提とする説（特異説）、2) 侵害受容性ニューロンが、強く活動すると痛みを感じ、弱く活動すると痒みを感じるという説（強度説）、3) 侵害受容性の知覚神経線維の一部が中枢の侵害受容性のニューロンではなく、痒みに反応するニューロンを活性化させるという説（選択説）、4) 皮膚の知覚神経線維の一時的あるいは部分的な活動パターンが他の知覚を痒み知覚へ変換するという説（パターン説）。「痒み特異的」なニューロンが存在するかどうかは解明されていない、なぜなら、痒み特異的な知覚神経が他の感覚を感じている可能性を除去することができないからである。

アレルゲンに暴露されると、皮膚は、アレルギー反応としての発赤（血管の拡張）と膨疹（血漿タンパク質の血管外漏出）を伴った痒み反応を起こす。ヒトの皮膚に事前にカプサイシンを投与しておくこととアレルギー反応の発赤を抑制し痒みを軽減することができる。一方、膨疹反応はカプサイシンの事前投与では抑制できなかった<sup>23)</sup>。アレルゲンによるカプサイシン感受性ニューロンの活動は、膨疹ではなく発赤や痒みに大きな役割を果たしている<sup>23)</sup>。膨疹は、マスト細胞が放出したヒスタミンによる直接作用であり、カプサイシン感受性神経終末から放出されるメディエーターとは関係がないと考えられる<sup>23)</sup>。この結果は、カプサイシン感受性でかつ痒みを伝達する皮膚知覚神経線維が存在することを示唆している。AndrewとCraig<sup>54)</sup>は、ネコの脊髄後角の第I層に痒みに直接反応する特異的な二次ニューロンのグループ

があり、視床後腹側核や外側核へ痒みシグナルを伝達していることを証明した。このことから、Schmelz<sup>53)</sup>は、痒みの特異説がかなり有力だと述べている。

成熟ラットのDRG内のヒスタミンに反応するニューロンの90%は、全て小型の細胞（直径：平均17.8 μm）で、そのほとんどがカプサイシン感受性ではない<sup>52)</sup>。この発見によって、痒み知覚神経線維のほとんどは、特異的にヒスタミン感受性線維であることが分かった（特異説<sup>52)</sup>。健康なヒトの皮膚に血管反応性物質（プロスタグランジン、セロトニン、アセチルコリン、ブラディキニン、カプサイシン）を微量投与すると、ヒスタミンにより高い掻痒感を示すが、カプサイシンは痒みではなく強い痛みを引き起こす<sup>55)</sup>。ヒスタミン陽性神経線維は、純粋な痛み誘発物質にも反応するため「痒み特異的」神経線維に分類されないから、痒み選択的という方が妥当である。けれども、侵害受容器の中に、痒みに反応する役割を担う集団があることが強く示唆されている<sup>55)</sup>。最近、痒み誘発物質であるヒスタミンが、in vivoやin vitroにおいて、フォスホリパーゼA2やリポキシゲネシスの下流域の代謝の促進で、知覚ニューロンのTRPV1を興奮させることが報告された<sup>56)</sup>。痛みや痒みを誘導するチャネルのタイプがあるのではなく、一次知覚ニューロンに痛みや痒みを誘導するタイプのあることが予想された<sup>56)</sup>。ヒスタミン経路とは別の痒みの非ヒスタミン経路がプロテアーゼ活性レセプター（PAR）-2やセロトニンのアゴニストの皮下注射によって明らかにされた。両物質とも共通して、後角表層のニューロンを活性化させる<sup>57)</sup>。さらに、TRPV1発現ニューロンは、痒みの主たるセンサーであり、痒み伝達を仲介することが強調された<sup>58)</sup>。痒みシグナルの細胞内の中心となる代謝産物であるフォスホリパーゼC（PLC）βは、ヒスタミンやセロトニンに反応し、侵害熱刺激には関係しないことが証明された<sup>58)</sup>。エンドテリン（ET）-1による痒みは、TRPV1が必要であり、PLCβを介さない。このことは、細胞内カスケードの下流経路がヒスタミンやセロトニンに仲介されないことを示唆している<sup>58)</sup>。興味深いことに、セロトニンとET-1によって誘導される痒み行動が、TRPV1欠損マウスで減少しないこと（痒みにTRPV1は関与しない）は、カプサイシンの髄腔内投与によってTRPV1発現ニューロンを減少させたマウスの痒み行動の極端な低下（痒みにTRPV1が関与する）と矛盾している<sup>58)</sup>。一方、ヒスタミンレセプター1は、痒み以外に、PLC/PKC経路を通して、ヒスタミン誘導性のTRPV1感作に関連していることが示唆されている。なぜなら、マウスDRGのヒスタミン感受性ニューロンは、ほとんどカプサイシン感受性ニューロンと重複しているからである。

マスト細胞の脱顆粒によって皮下に放出されたヒスタミンは、皮膚の無髄C線維の興奮を介して、最初に痒みの知覚を引き起こす<sup>52)</sup>。カプサイシン感受性C線維

とマスト細胞のどちらかが血漿の溢出や痒みに関係があるかを、マスト細胞が欠損した W/W<sup>+</sup> マウスとマスト細胞の豊富な NC マウスを用いて研究した<sup>60)</sup>。新生仔期の皮下にカプサイシン (50 mg/kg) を投与された NC マウスは、マスト細胞の脱顆粒促進物質であるコンパウンド (Co) 48/80 で刺激しても、血漿の漏出は見られなかった (図 1, 2)<sup>60)</sup>。痒みのために起こる痒み行動も、カプサイシン投与群と溶媒のみ投与したコントロール群との間に差は認められなかった。さらに、生後 2 日の皮下にカプサイシン (50 mg/kg) を投与したマウスとコントロール群の間に Co48/80 で誘発される痒み行動にも差はなかった<sup>61)</sup>。すなわち、痒み特異的な C 線維はカプサイシン非感受性であると考えられた。また、痒みを増強するオピオイド作動性経路はカプサイシンにより活性化されることが示唆された<sup>61)</sup>。なぜなら、痒み行動がモルヒネ拮抗薬であるナロキサンや新生仔期のカプサイシン投与によって抑制されたからである<sup>62)</sup>。このことから、痛みの経路は新生仔期のカプサイシン投与によって無髄 C 線維が極端に減少して機能を果たさなくなり、残存している侵害受容性 Aδ (痛み) 線維が、オピオイドやオピオイド拮抗薬によって影響を受け、痒み知覚の増強や減少を誘導していると考えられる。

我々の研究<sup>60)</sup>と同様に、カプサイシンの前投与によって眼のワイピング行動は有意に減少し、角膜に分布している侵害性化学受容 C 線維が減少していることが示された<sup>61)</sup>。新生仔期にカプサイシンを投与すると、一次求心性神経の無髄 C 線維が 70% 減少することが確かめられていることから、残存しているカプサイシン非感受性 C 線維 (約 30%) がマスト細胞から放出されたヒスタミンによる痒み知覚に関わっていると考えられる<sup>60)</sup>。なお、残存するカプサイシン非感受性線維は急性の熱刺激も感知する可能性が示唆されている<sup>12, 16, 20, 40)</sup>。このことは、培養した DRG 細胞において、ほとんどのヒスタミン感受性小型ニューロンがカプサイシンに非感受性であったという結果によって支持される<sup>52)</sup>。カプサイシン感受性あるいは TRPV1 発現一次求心性線維が痒み伝達を担っているという報告も数多くあるが<sup>23, 56, 58, 59)</sup>、Nicolson らは、痒みのみを感じる特異的な、ポリモダールではない侵害受容性一次知覚線維が存在することを強調している<sup>52)</sup>。実験動物による差、用いた痒み誘発物質の種類、*in vivo* と *in vitro* の実験による差、細胞内経路の複雑さにより、多くの研究の間に矛盾 (たとえば、TRPV1 が関係するか、しないか) が存在する。以上をまとめると、痒み知覚には、3 つの経路があると考えられる (図 3)。

1. TRPV1 と関係するヒスタミン経路, 2. TRPV1 と関係しないヒスタミン経路, 3. 非ヒスタミン (5-HT や PAR-2) 経路, である。すなわち、痒みのみに関連している特異的な神経 (経路) は、今のところ見つかっていない。

ヒトのボランティアによる研究で、痒み領域から離れ

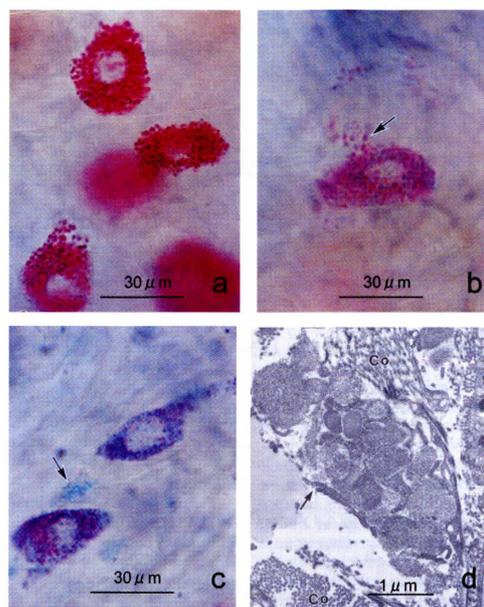


図 1 NC マウス耳介の皮下内マスト細胞  
Co48/80 投与前の顆粒を蓄えた多くのマスト細胞 (a)。Co48/80 投与後、脱顆粒したマスト細胞 (b, c, d)。脱顆粒に伴い赤い顆粒が青色に変化する。このことは、高濃度の硫酸化ヘパリンが低濃度の硫酸化ヘパリンに変化したことを示している。矢印: マスト細胞から放出された顆粒。マスト細胞は、0.5% アルシアンブルーと 0.1% サフラニンで染色した。d: 細胞膜の崩壊と脱顆粒を示す電子顕微鏡像, Co: コラーゲン。Hiura ら (1995) から改変。

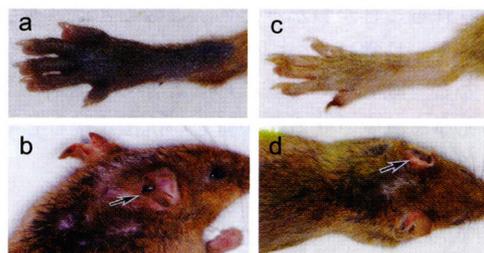


図 2 NC マウスにおける化学的刺激 (キシレン) による足背血漿漏出 (エバンスブルー) とヒスタミン放出による痒み反応  
新生仔期にカプサイシンを投与したマウス (c) は、溶媒のみ投与したマウス (a) に比べて、明らかに血漿漏出が減少している。痒み行動については、コントロールマウス (b) とカプサイシン投与マウス (d) に差は認められなかった (どちらも耳介がもぎ取れるほどの痒み行動を示した)。矢印: 重篤な痒み反応により生じた耳介の損傷。Hiura ら (1995) から改変。

た神経線維に侵害熱刺激を与えたり、搔きむしったりするとヒスタミンによる皮膚の血流 (充血) の減少 (体温の低下) が生じて、ヒスタミンによって誘導される痒み

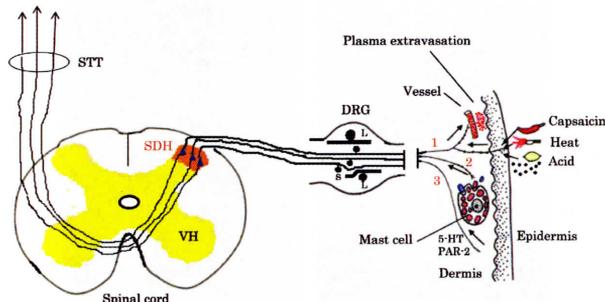


図3 脊髄後角表層（第I層）に至る痒みに関する3つの推測される経路

1) 炎症性の痛みと同様に、ヒスタミンやエンドテリン-1 (ET-1) を介する痒みを起こす TRPV1 陽性小型知覚ニューロン。これらのニューロンは、血漿の血管外への漏出（発赤や膨疹）にも関与している。2) ヒスタミンによって活性化されるカプサイシン非感受性（TRPV1 陰性）の経路。おそらく、この経路は急性の侵害熱刺激も伝達する。3) セロトニン (5-HT) や PAR-2 (プロテアーゼ活性化レセプター) によって活性化される非ヒスタミン性経路。この経路は、ヒスタミン性の経路とは別に第I層の外側に終止している。矢印：痒みシグナルの伝達方向と血管に分布している TRPV1 陽性ニューロンの遠心性作用（軸索反射）を示している。DRG：後根神経節，S：小型知覚ニューロン，L：大型知覚ニューロン，SDH：脊髄後角表層，STT：脊髄視床路，VH：前角。

が緩和されることがわかった<sup>63)</sup>。このことは、逆な言い方をすると、日常において体温が上昇すると痒みが増強することと一致している。このことから、著者ら<sup>63)</sup>は、皮膚の発赤を減少させる薬が新しい抗搔痒剤として有効になるであろうと述べている。

### まとめ

最近の報告により、痒み知覚には3つの経路がある可能性がわかった。1. TRPV1が関連しているヒスタミン経路，2. TRPV1が関連していないヒスタミン経路，3. 非ヒスタミン (5-HT, PAR-2) 経路である。しかしながら、痒みを特異的に感じる無髄のC線維は見つかっていない。

### 略語

AKAP = A-kinase anchoring protein 79/150  
ATP = Adenosine triphosphate  
CGRP = Calcitonin gene-related peptide  
Co48/80 = Compound 48/80  
CPZ = Capsazepine  
DH = Dorsal horn  
DRG = Dorsal root ganglion

ET-1 = Endothelin-1  
5-HT = Serotonin  
NGF = Nerve growth factor  
PAR = Protease-activated receptor  
PKC = Protein kinase C  
PLC = Phospholipase C  
RR = Ruthenium red  
RTX = Resiniferatoxin  
SP = Substance P  
Src = Rous sarcoma virus's oncogene  
STT = Spinothalamic tract  
TG = Trigeminal ganglion  
TM = Transmembrane  
TRP = Transient receptor potential  
TRPV1 = Transient receptor potential vanilloid-1  
VH = Ventral horn  
VIP = Vasoactive intestinal polypeptide  
VR = Vanilloid receptor : capsaicin receptor, TRPV1

### 謝辞

本稿は、Bentham Science Publisher から転載許可を得て、「Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (AIAAMC), Vol. 10 (1), 2-9, 2011」の Hot-Topic “Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Functions of Capsaicin in Association with its Action on Primary Sensory Neurons” (Eds. by A. Hiura & G. Jancsó) 中の我々の英文総説 “An Overview of the Action of Capsaicin and its Receptor, TRPV1, and Their Relations to Small Primary Sensory Neurons” を訳出、加筆したものである。

### 参考文献

- 1) Lembeck F: Columbus, capsicum and capsaicin: past, present and future. *Acta Physiol Hung* 69, 265-273 (1987)
- 2) Szallasi A and Blumberg AP: Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol Rev* 51, 159-211 (1999)
- 3) Holzer P: The pharmacological challenge to tame the transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) nociceptor. *Br J Pharmacol* 155, 1145-1162 (2008)
- 4) Szolcsányi J: Forty years in capsaicin research for sensory pharmacology and physiology. *Neuropeptides* 38, 377-384 (2004)
- 5) Willis WD Jr: The role of TRPV1 receptors in pain evoked by noxious thermal and chemical stimuli. *Exp Brain Res* 196, 5-11 (2009)
- 6) Maggi CA and Meli MA: The sensory-efferent function of capsaicin-sensitive sensory neurons. *Gen Pharmacol* 19, 1-43 (1988)
- 7) Holzer P: Local effector functions of capsaicin-sensitive sensory nerve endings: involvement of tachykinins,

- calcitonin gene-related peptide and other neuropeptides. *Neuroscience* 24, 739-768 (1988)
- 8) Szolcsányi J: Antidromic vasodilation and neurogenic inflammation. *Agents Actions* 23, 1-11 (1988)
- 9) Szolcsányi J: Capsaicin-sensitive sensory nerve terminals with local and systemic efferent functions: facts and scopes of an unorthodox neuroregulatory mechanism. *Prog Brain Res* 113, 344-359 (1996)
- 10) Szolcsányi J: Hot target on nociceptors: perspectives, caveats and unique features. *Br J Pharmacol* 155, 1142-1144 (2008)
- 11) Jancsó G, Király E and Jancsó-Gábor A: Pharmacologically induced selective degeneration of chemosensitive primary sensory neurons. *Nature* 270, 741-743 (1977)
- 12) Hiura A: Neuroanatomical effects of capsaicin on the primary afferent neurons. *Arch Histol Cytol* 63, 199-215 (2000)
- 13) Buck SH and Burks TF: The neuropharmacology of capsaicin: review of some recent observations. *Pharmacol Rev* 43, 144-201 (1991)
- 14) Holzer P: Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons. *Pharmacol Rev* 43, 144-201 (1991)
- 15) Russel LC and Burchiel KJ: Neurophysiological effects of capsaicin. *Brain Res Rev* 8, 165-176 (1984)
- 16) Hiura A, Nakagawa H, Koshigae Y, Yoshizako A, Kubo Y and Ishizuka H: Age-related changes in the response to thermal noxious heat and reduction of C-fibers by neonatal treatment with capsaicin. *Somatosens Mot Res* 16, 115-121 (1999)
- 17) Davis JB, Gray J, Gunthorpe MJ, Hatcher JP, Davey PT, Overend P, Harries MK, Latcham J, Clapham C, Atkinson K, Hughes SA, Rance K, Grau E, Harper AJ, Pugh PL, Rogers DC, Bingham S, Randall A and Sheardown SA: Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. *Nature* 405, 183-187 (2000)
- 18) Amaya F, Oh-hashii K, Naruse Y, Iijima N, Ueda M, Shimosato G, Tominaga M, Tanaka Y and Tanaka M: Local inflammation increases vanilloid receptor 1 expression within distinct subgroup of DRG neurons. *Brain Res* 963, 190-196 (2003)
- 19) Hiura A and Sakamoto Y: Effect of capsaicin on neuritis of cultured dorsal root ganglia and isolated neurons of chick embryos. *Neurosci Lett* 73, 237-241 (1987)
- 20) Hiura A, Villalobos EL and Ishizuka H: Age-dependent attenuation of the decrease of C fibers by capsaicin and its effects on responses to nociceptive stimuli. *Somatosens Motor Res* 9, 37-43 (1991)
- 21) Bevan S and Szolcsányi J: Sensory neuron-specific actions of capsaicin: mechanisms and applications. *Trends Pharmacol* 11, 330-333 (1990)
- 22) Lynn B: Capsaicin: actions on nociceptive C-fibers and therapeutic potential. *Pain* 41, 61-69 (1990)
- 23) Lundblad L, Lundberg JM, Anggard A and Zetterstrom O: Capsaicin-sensitive nerves and the cutaneous allergy reaction in man. Possible involvement of sensory neuropeptides in the flare reaction. *Allergy* 42, 20-25 (1987)
- 24) Wong GY and Gavva NR: Therapeutic potential of vanilloid receptor TRPV1 agonists and antagonists as analgesics: recent advances and setbacks. *Brain Res Rev* 60, 267-277 (2009)
- 25) Maggi CA: Capsaicin and primary afferent neurons: from basic science to human therapy? *J Auton Nerv Syst* 33, 1-14 (1991)
- 26) Acs G, Biro T, Acs P, Modarres S and Blumberg PM: Differential activation of sensory neurons by resiniferatoxin. *J Neurosci* 17, 5622-5628 (1997)
- 27) Pierre M, St, Reeh PW and Zimmermann K: Differential effects of TRPV channel block on polymodal activation of rat cutaneous nociceptors in vitro. *Exp Brain Res* 196, 31-44 (2009)
- 28) Noto C, Pappagallo M and Szallasi A: NGX-4010: a high-concentration capsaicin dermal patch for lasting relief of peripheral neuropathic pain. *Curr Opin Investig Drugs* 10, 702-710 (2009)
- 29) Immke DC and Gavva NR: The TRPV1 receptor and nociception. *Semin Cell Dev Biol* 17, 582-591 (2006)
- 30) Wang Y: The functional regulation of TRPV1 and its role in pain sensitization. *Neurochem Res* 33, 2008-2012 (2008)
- 31) Conway, SJ: TRPV1: the switch on pain. An introduction to the chemistry and biology of capsaicin and TRPV1. *Chem Sci Rev* 37, 1530-1545 (2008)
- 32) Jancsó G, Dux M, Oszlács O and Sántha P: Activation of the transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) channel opens the gate for pain relief. *Br J Pharmacol* 155, 1139-1141 (2008)
- 33) Cortright DN and Szallasi A: TRP channels and pain. *Curr Pharm Des* 15, 1736-1749 (2009)
- 34) Garami A, Shimansky YP, Pakai E, Oliveira DL, Gavva NR and Romanovsky AA: Contributions of different modes of TRPV1 activation to TRPV1 antagonist-induced hyperthermia. *J Neurosci* 27, 1435-1440 (2010)
- 35) Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine, JD and Julius D: The capsaicin receptor; a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389, 816-824 (1997)
- 36) Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, Rosen TA,

- Gilbert H, Skinner K, Raumann B, Basbaum A and Julius D: Cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* 21, 531-543 (1998)
- 37) Cortright DN and Szallasi A: Biochemical pharmacology of the vanilloid receptor TRPV1. *Eur J Biochem* 271, 1814-1826 (2004)
- 38) Nagy I, Santha P, Jancsó G and Urban L: The role of the vanilloid (capsaicin) receptor (TRPV1) in physiology and pathology. *Eur J Pharmacol* 500, 351-369 (2004)
- 39) Tominaga M and Tominaga T: Structure and function of TRPV1. *Eur J Physiol* 451, 143-150 (2005)
- 40) Nakagawa H and Hiura A: Capsaicin, transient receptor potential (TRP) protein subfamilies and the particular relationship between capsaicin receptor and small primary sensory neurons. *Anat Sci Int* 81, 135-155 (2006)
- 41) Caterina MJ: Transient receptor potential ion channels as participants in thermosensation and thermoregulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292, R64-R76 (2007)
- 42) Pingle SC, Matta JA and Ahren GP: Capsaicin receptor: TRPV1 a promiscuous TRP channel. *Handb Exp Pharmacol* 179, 155-171 (2007)
- 43) Stucky L, Dubin AE, Jeske NA, Malin SA, McKemy DD and Story G M: Roles of transient receptor potential channels in pain. *Brain Res Rev* 60, 2-23 (2009)
- 44) Hiura A: Is thermal nociception sensed only by the capsaicin receptor, TRPV1? *Anat Sci Int* 84, 122-128 (2009)
- 45) Hiura A and Nakagawa H: Roles of glia, immune cells and the thermo-TRP channels, TRPV1, TRPA1 and TRPM8, in pathological pain. *Open Neurosci J* 6, 10-26 (2012)
- 46) Bandell M, McPherson LJ and Patapoutian A: From chills to chili: mechanisms for the thermosensation and chemesthesis via thermo TRPs. *Curr Neurobiol* 17, 490-497 (2007)
- 47) Clapham DE: Some like it hot: spicing up ion channels. *Nature* 389, 783-784 (1997)
- 48) Gava NR, Klionsky L, Qu Y, Shi L, Tamir R, Edenson S, Zhang TJ, Viswanadhan VN, Toth A, Pearce LV, Vanderah TW, Porreca F, Blumberg M, Lile J, Sun Y, Wild, K, Louis J-C and Treanor JJS: Molecular determinants of vanilloid sensitivity in TRPV1. *J Biol Chem* 279, 20283-20295 (2004)
- 49) Ryu S, Liu B, Yao J, Fu Q and Qin F: Uncoupling proton activation of vanilloid receptor TRPV1. *J Neurosci* 27, 12797-12807 (2007)
- 50) Lu G, Henderson D, Liu L, Reinhart PH and Simon SA: TRPV1b, a functional human vanilloid receptor splice variant. *Mol Pharmacol* 67, 1119-1127 (2005)
- 51) Zhang X, Li L and McNaughton PA: Proinflammatory mediators modulate the heat-activated ion channel TRPV1 via the scaffolding protein AKAP79/150. *Neuron* 59, 450-461 (2008)
- 52) Nicolson TA, Bevan S and Richards CD: Characterization of the calcium responses to histamine in capsaicin-sensitive and capsaicin-insensitive sensory neurons. *Neuroscience* 110, 329-338 (2002)
- 53) Schmelz M: A neural pathway for itch. *Nature Neurosci* 4, 9-10 (2001)
- 54) Andrew W and Craig AD: Spinothalamic lamina I neurons selectively sensitive to histamine: a central neural pathway for itch. *Nature Neurosci* 4, 72-77 (2001)
- 55) Schmelz M, Schmidt R, Weidner C, Hilliges M, Torebjork HE and Handwerker HO: Chemical response pattern of different classes of C-nociceptors to pruritogens and algogens. *J Neurophysiol* 89, 2441-2448 (2003)
- 56) Shim W-S, Tak M-H, Lee M-H, Kim M, Kim M, Koo J-Y, Lee C-H, Kim M and Oh U: TRPV1 mediates histamine induced itching via the activation of phospholipase A2 and 12-lipoxygenase. *J Neurosci* 27, 2331-2337 (2007)
- 57) Akiyama T, Merrill AW, Zanotto K, Carstens ML and Carstens E: Scratching behavior and fos expression in superficial dorsal horn elicited by protease-activated receptor agonists and other itch mediators in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 329, 945-951 (2009)
- 58) Imamachi N, Park GO, Lee H, Anderson DJ, Simon MI, Basbaum AI and Han S-K: TRPV1-expressing primary afferents generate behavioral responses to pruritogens via multiple mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 106, 11330-11335 (2009)
- 59) Kajihara Y, Murakami M, Imagawa T, Otsuguro K, Ito S and Ohta T: Histamine potentiates acid-induced responses mediating transient receptor potential V1 in mouse primary sensory neurons. *Neuroscience* 166, 292-304 (2010)
- 60) 樋浦明夫, 石塚 寛, 大田美香: 血漿漏出と痒み誘発における侵害受容性知覚神経とマスト細胞の役割. *東邦医大誌* 42, 307-320 (1995)
- 61) Akimoto Y, Oikawa D, Tsuyama S and Furuse M: Itch-specific C-fibers were not destroyed by neonatal capsaicin treatment in rats. *J Anim Vet Adv* 7, 780-783 (2008)
- 62) Thomas DA, Dubner R and Ruda MA: Neonatal capsaicin treatment in rats results in scratching behavior with skin damage. Potential model of non-painful dysesthesia. *Neurosci Lett* 171, 101-104 (1994)
- 63) Yosipovitch G, Fast K and Bernhard JD: Noxious heat and scratching decrease histamine-induced itch and skin blood. *J Invest Dermatol* 125, 1268-1272 (2005)