

TRP 離子通道於致癢之角色

呂曜宇¹ 翁浩睿¹⁻³

摘要：癢感(itch or pruritus)是一種令人不適，並誘發搔抓(scratching)反應的感覺，許多疾病都有癢的表現，例如異位性皮膚炎、乾癬、肝臟疾患，及尿毒症搔癢等等。急性癢感是人體的一種生理防禦機制，藉由移除或避開有害刺激，可以減少後續受到的傷害，但許多研究顯示慢性癢為神經免疫系統的病理性變化造成，會危害健康並降低病人的生活品質。TRP 離子通道(transient receptor potential channels)為感官相關之重要分子家族，在哺乳類動物中已發現 28 種 TRP 離子通道，並為 2021 年諾貝爾獎的主題之一。許多證據顯示 TRP 離子通道(transient receptor potential channels)在癢覺及痛覺的傳遞佔有重要的角色。除此之外，TRP 離子通道也擁有感知外在溫度、化學物質、滲透壓等變化的功能。在這些發現下，作用於 TRP 離子通道的藥物與化合物應運而生。本文將整理並介紹關於 TRP 離子通道的發現歷史、於癢覺的角色及新型 TRP 離子通道標的藥物的發展。

關鍵詞：TRP 離子通道，搔癢，皮膚疾病，止癢藥物，藥物研發

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:39-47) DOI:10.6320/FJM.202401_28(1).0005

前言

搔癢是一種令人困擾且不適的感覺，長期的搔癢會顯著降低生活品質，根據先前的研究，慢性搔癢對於生活品質的負面影響和慢性疼痛相當。常見的皮膚疾病包括異位性皮膚炎、慢性蕁麻疹及尿毒性瘙癢症(uremic pruritus)的病人們都深受所苦。搔癢和疼痛同時也是人體避免外界有害刺激的保護機制，藉由感知外在的溫度、壓力、滲透壓等變化來避免受到傷害，這一直以來都是人類及其他生物賴以為生的能力。

接受刺激後，位於皮膚的神經末梢，會將訊號傳遞到位於背根神經節(dorsal root ganglia)的感覺神經元細胞本體，再將訊號傳送到脊髓與大腦而產生癢及痛感，目前認為負責傳遞相關感覺主要為 A δ 神經纖維和 C 神經纖維。除了神經之外，許多的細胞也與癢感的產生有關，例如受到刺激的皮膚表皮細胞可以釋放出多種發炎物質像是前列腺素(prostaglandin)、組織胺(histamine)、血清素(serotonin)、胸腺基質淋巴生成素(thymic stromal

lymphopoietin, TSLP)等，免疫細胞像是肥大細胞(mast cell)、嗜中性白血球(neutrophil)、巨噬細胞(macrophage)，也都與發炎物質的釋放有關。

瞬時受體電位離子通道(transient receptor potential channel, TRP channel，以下簡稱 TRP 離子通道)是一種陽離子通道，近年來被發現與生物體重要的感覺接受有關，舉凡痛覺、癢覺、視覺、溫度、聽覺、本體感覺、味覺等感官都與 TRP 離子通道息息相關，該通道的發現，也成為 2021 年諾貝爾生理學或醫學獎的獲獎主題之一。本文將以臨床醫學與轉譯醫學的角度，介紹 TRP 離子通道的發現歷史、於癢覺的角色及 TRP 離子通道標的藥物的發展。

TRP 離子通道的發現與歷史

TRP 離子通道的發現可以追溯到 1960 年代，當時的科學家們發現在果蠅的視覺細胞中，存在一種突變，一般在持續光刺激下，電流訊號應該是持續不斷的，但在該種突變的影響下，只會產生一個瞬間、不持久的電流訊號，該突變於 1989 年被美

¹ 衛生福利部雙和醫院皮膚部，² 台北醫學大學醫學系皮膚學科，³ 台北醫學大學醫學院細胞治療與再生醫學國際博士學位學程

通訊作者聯絡處：翁浩睿，衛生福利部雙和醫院皮膚部，新北市中和區中正路 291 號。Email: wenghaojui@tmu.edu.tw

表一：TRP 離子通道之重要里程碑

年份	事件
1969	TRP 離子通道在突變果蠅中被發現
1989	Craig Montell 選殖出 TRP 基因
1995	第一個哺乳動物的 TRP 離子通道被發現-TRPC1
1997	David Julius & Michael Caterina 發現 TRPV1
2000	TRPV1 被證明與疼痛和溫度感覺相關
2002	TRPM8 被發現
2003	TRPA1 被發現
2021	David Julius 教授獲得了 2021 年諾貝爾生理醫學獎

國加州大學柏克萊分校 Gerald Rubin 實驗室的博士後研究員 Craig Montell 選殖出來，也被命名為瞬時受體電位離子通道(Transient receptor potential channel)，為後續幾十年 TRP 離子通道一連串重大發現之濫觴(表一)。其後的研究也發現 TRP 離子通道，不只存在於視覺感受細胞，在身體其他器官也可以發現它的存在，另外在果蠅身上發現了 17 種 TRP 離子通道，而哺乳類身上更有高達 28 種 TRP 離子通道。

到了 1980 年代，科學家們對於痛覺神經生理的研究有了初步進展，辣椒素(capsaicin)無嗅無味也不會破壞口腔黏膜，卻可以產生灼燒感，讓它時常被用於痛覺神經生理的研究。科學家也發現有一群痛覺神經對辣椒素特別敏感，因此許多團隊致力於尋找辣椒素受體分子，認為只要解開這個謎題，就可以在痛覺傳遞與相關治療取得很大的進展。

美國舊金山大學(University of San Francisco, UCSF)的 David Julius 教授實驗室的博士後研究員 Michael Caterina，利用功能性分子選殖(functional cloning)的方法，終於在 1997 年率先發現了辣椒素受體的真實身分-TRPV1，該發現也讓 David Julius 教授獲得了 2021 年的諾貝爾生理醫學獎。TRPV1 除了受到辣椒素刺激產生痛覺外，David Julius 教授也確認了該通道可以受到一定溫度的刺激而開啟，這個發現也啟發了後續關於周遭環境刺激與神經電生理的研究，一系列的 TRP 離子通道接著被發現，並且可以對應到不同溫度以及化學物質的刺激。

除了痛覺之外，於 2000 年之後，學界也陸續發現 TRP 離子通道在癢覺神經傳導路徑上的重要

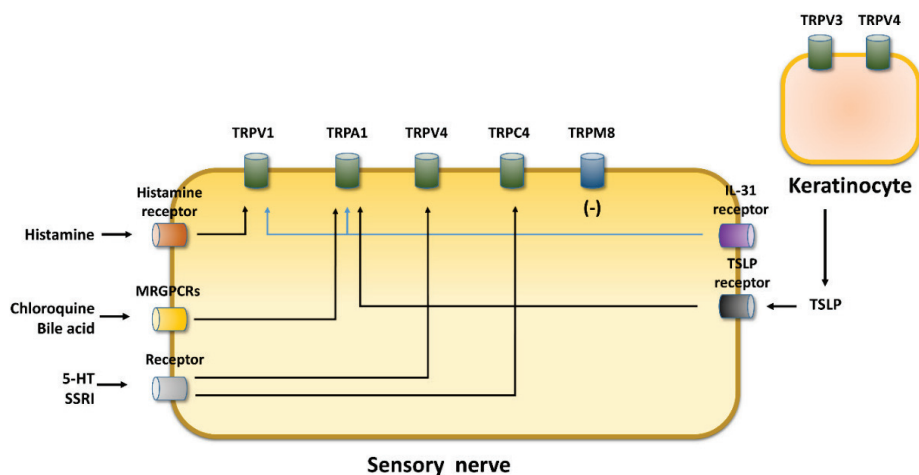
角色。相關的重要發現包含 TRP 離子通道在不同種類致癢的神經傳導路徑的分佈，以及 TRP 離子通道在止癢的神經傳導路徑等等(圖一)。這些發現讓我們更加了解人體是如何感知外界環境，對於新一代止痛止癢藥物的研發，也是劃時代的大躍進。

TRP 離子通道和癢覺

目前在哺乳動物中被發現的 28 種 TRP 離子通道可以分為 6 個亞家族，分別為 TRPA (ankyrin)、TRPC(canonical)、TRPM(melastatin)、TRPML (mucolipin)、TRPP (polycystin) 和 TRPV (vanilloid)。其中特定的 TRP 離子通道和溫度的感知相關，也被稱為“ThermoTRPs”；這些溫度感覺的 TRP 離子通道有很多和癢覺有關，如 TRPV1、TRPV3、TRPV4、TRPA1、TRPM8。以下將簡要介紹幾個重要與癢覺的接收與傳遞有關的 TRP 離子通道(表二)。

一. TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1)

TRPV1 是第 1 個被發現和疼痛相關的 TRP 離子通道，也是一個非常重要的疼痛神經元之標記。它廣泛存在於皮膚組織與周邊神經纖維，且會受到周遭環境的變化而開啟，相關的刺激包括高溫(>43°C)、辣椒素(capsaicin)、低 pH 值及前列腺素(prostaglandin)等等。除了疼痛之外，目前的證據顯示 TRPV1 和組織胺依賴型癢感(histamine-dependent itch)相關。組織胺是人體內最廣為人知的瘙癢源(pruritogen)，當其與組織胺受體(histamine receptor)結合，在 TRPV1 的協同作用下造成鈣離子的湧入，使得瘙癢的訊號經由周邊神經纖維傳入



Bile acid(膽酸)；Chloroquine(氯奎寧)；Histamine(組織胺)；Keratinocyte(角質細胞)；MRGPCRs: mas-related G protein-coupled receptors；5-HT: 5-hydroxytryptamine；serotonin(血清素)；Sensory nerve(感覺神經)；SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor(選擇性血清素再吸收抑制劑)；TSLP: thymic stromal lymphopoietin(胸腺基質淋巴生成素)

圖一：TRP 離子通道在感覺神經及皮膚上之表現

表二：具有止痛止癢特性之 TRP 離子通道家族

TRP 離子通道	開啟溫度	刺激通道開啟的化合物	新型標的藥物
TRPV1	>43°C	辣椒素	Asivatrep、AG1529
TRPV3	>33°C		Citrusinine-II、Dyclonine、FTP-THQ
TRPV4	27-35°C		
TRPA1	<17°C	異硫氰酸烯丙酯(allyl isothiocyanate)、肉桂醛(cinnamaldehyde)、大蒜素(allicin)	
TRPM8	10-25°C	薄荷醇(menthol)、桉樹油(eucalyptol)、冰片(borneol)	Icilin、Eucalyptol、DAPA、WS-12
TRPC3			
TRPC4			

中樞[1]。TRPV1 剔除的小鼠對於組織胺的刺激也表現出顯著減少的搔抓行為，更證實了 TRPV1 與癢覺傳遞的密切相關性。

介白素 31(Interleukin-31, IL-31)是一種 Th2 細胞產生的細胞激素，作為發炎細胞與癢感傳遞之間的媒介物質，在一些發炎性皮膚疾病中它的表現會增加，如異位性皮膚炎、結節性癢疹及接觸性皮膚炎等，局部注射 IL-31 到小鼠的皮下會促發強烈的搔癢。研究發現，人類及小鼠的背根神經元都會表現 IL-31 受體，該神經元往往也同時表現 TRPV1，

在 TRPV1 及 TRPA1 剔除的小鼠身上，IL-31 造成的癢感刺激明顯降低。

二、TRPA1 (Transient Receptor Potential Ankyrin 1)

TRPA1 主要分佈於背根神經節、三叉神經節、迷走神經節及表皮細胞上，它同樣存在於一些非神經組織例如胰臟、肺臟、泌尿道及血管內皮細胞。TRPA1 可直接被某些天然的刺激性物質激活，例如芥末(wasabi)中的 allyl isothiocyanate，會造成辛辣的味覺以及催淚的效果，其他像是肉桂醛

(cinnamaldehyde)、大蒜素(allicin)、洋蔥及大蒜中的 diallyl disulfide 等都能刺激 TRPA1 的開啟。

相對於 TRPV1 在組織胺作為神經傳導物質的癢的角色，TRPA1 則是在組織胺非依賴型癢感(histamine-independent itch)有重要功能。臨床上我們時常使用抗組織胺(antihistamine)來治療癢的症狀，但使用在一些慢性搔癢的疾病上，卻往往成效不彰，代表這些搔癢的成因可能有著與組織胺路徑截然不同的機制。舉例而言，氯奎寧(chloroquine)是一種時常被用來治療瘧疾和某些皮膚自體免疫疾病的藥物，它的其中一個副作用便是劇烈的皮膚癢感，此現象在非裔的病人身上最為常見。研究發現氯奎寧可活化 MrgprA3 (Mas-related G-protein coupled receptor member A3)受器[2]，接著活化下游的 TRPA1 來產生癢感的神經訊號，這即為一個組織胺非依賴型癢感(histamine-independent itch)的例子。

另一個常見和 TRPA1 相關的癢感是膽汁淤積性搔癢(cholestatic pruritus)。在膽汁淤積(cholestasis)的病人身上除了黃疸的表現，也時常出現劇烈搔癢的症狀，這些病人的血液中，往往可以偵測到過量的膽酸(bile acid)。臨床上我們可以使用膽酸的螯合劑(chelators)來治療相關症狀。在小鼠的實驗中若是給予皮下注射的膽酸，也可促發搔癢的症狀[3]，膽酸會結合到其受體 TGR5 (G-protein-coupled bile acid receptor, Gpbar1)，接著活化下游的 TRPA1 來傳遞神經訊號[4]。

皮膚表皮細胞在癢覺的產生，也佔有重要角色，表皮細胞上的 PAR2(protease-activated receptor 2)被活化後會促進 TSLP 的產生，TSLP 可以活化帶有 TRPA1 通道的感覺神經元而造成劇烈的搔癢[5]。在實驗的老鼠模型身上，TSLP 的過度表現，會促使小鼠表現出搔癢的行為，並且出現類似於異位性皮膚炎的表現型(phenotype)。將 TSLP 皮下注射於小鼠身上同樣也可以促進搔癢的行為，該行為在 TRPA1 被抑制的情況下則顯著地減少，更證實了 TRPA1 在癢覺傳遞上的重要性。

三. TRPM8 (Transient Receptor Potential Melastatin 8)

TRPM8 存在於表皮細胞及感覺神經元中，作為一個可以感知外界冷刺激的離子通道，它在溫度

介於 8°C 和 28°C 時會被活化[6]。除此之外，一些天然的化合物也可以刺激 TRPM8 的開啟，最有名的是薄荷醇(menthol)，其他包括桉樹油(eucalyptol)、冰片(borneol)等都有類似的效果，這些化合物塗抹於皮膚上會產生冰涼的感覺，傳統上作為抑制搔癢及疼痛的藥物使用。TRPM8 一開始是被證實和冷覺及其相關的疼痛有關，但近年來的研究發現，TRPM8 也和癢感有關聯。當表現 TRPM8 的周邊感覺神經被活化時，其投射到脊髓的神經傳導路徑，可以活化止癢和止痛的中間神經元(interneuron)，提供了使用這些常見成分止癢的科學證據。

在皮膚科醫師常衛教病人使用冰敷方式，來緩解皮膚搔癢，抑制搔抓可能產生的癢-搔抓惡性循環，也減少皮膚產生傷口而感染的機會。冰敷及塗抹薄荷醇也被發現可以同時抑制組織胺依賴型與組織胺非依賴型的癢感傳遞。除此之外，TRPM8 的強力促進劑如 icilin，在研究中可以有效地減少硬化性苔癬(lichen sclerosus et atrophicus)所產生的外陰部搔癢[7]。以上的例子都證明了 TRPM8 在癢覺的重要角色，在止癢藥物的研發方面，成為一個具有巨大潛力的目標。

四. TRPV3 (Transient Receptor Potential Vanilloid 3)

在溫度高於 33°C 時 TRPV3 會被活化。相較於前述主要分佈於感覺神經元的 TRPV1 及 TRPA1，TRPV3 主要分佈在表皮細胞及口腔、鼻腔黏膜，只有少數的感覺神經元會表現 TRPV3。在皮膚屏障、毛髮生長、皮膚發炎、癢及痛覺的產生等，皆與 TRPV3 有關聯。在 TRPV3 功能獲得型突變(gain-of-function mutation)的老鼠模型中，小鼠產生了皮膚炎及癢的表現型[8]。相對的在人類的 Olmsted 症候群(Olmsted syndrome)，其成因即為 TRPV3 的功能獲得型突變(gain-of-function mutation)，該疾病會出現劇烈搔癢、掌蹠角化(palmoplantar Keratoderma)、口腔周圍角化、指甲發育異常(onychodystrophy)等症狀[9]。目前為止科學家們在 TRPV3 上，發現了至少有 5 個突變點位可以造成 Olmsted 症候群[10]。

雖然 TRPV3 的突變，不論在老鼠或是人類身上都產生了癢的症狀，目前仍然不清楚該癢感的產

生是直接與 TRPV3 訊息傳遞有關，還是間接與 TRPV3 異常造成的皮膚發炎有關，仍然需要更多的研究，來了解參與其中的細胞與訊息傳遞之間的關係。

五. TRPV4 (Transient Receptor Potential Vanilloid 4)

TRPV4 存在於表皮、泌尿道系統與背根神經元，其在溫度介於 27°C 到 35°C 時會被開啟[11]。除此之外，TRPV4 對於偵測環境中滲透壓的變化、化學物質及物理機械性的刺激都有其功能。在小鼠的動物模式中發現，TRPV4 和組織胺和血清素 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 導致的癢感相關[12]。在慢性搔癢(chronic idiopathic pruritus)病人的皮膚切片中，發現 TRPV4 的表現顯著比健康的對照組來得多，代表表皮細胞中的 TRPV4 與癢覺的產生，可能有一定的關聯。

六. TRPC3 (Transient Receptor Potential Canonical 3)

TRPC3 通道廣泛存在於許多組織當中，它在感覺神經系統的出現，被認為可能與癢及痛覺的傳遞有關，在一些藥理學及動物實驗當中，也發現 TRPC3 通道參與了組織胺非依賴型搔癢的傳遞，但其細部的分子機制目前不明，即便如此，它未來仍有可能被利用於止癢藥物的研發。

七. TRPC4 (Transient Receptor Potential Canonical 4)

選擇性血清素再回收抑制劑 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)，是臨床上最常使用的抗憂鬱劑之一，它可能產生皮疹及皮膚搔癢等副作用，但相關機轉並沒有那麼明確，近期的研究發現 TRPC4 通道可能與 SSRI 造成的搔癢有關[13]。研究中使用 sertraline 這種 SSRI，將它注入老鼠的皮下後會產生劇烈的搔抓，但這種行為在 TRPC4 被剔除的老鼠身上卻不會發生。雖然 SSRI 造成的癢感，背後可能有一個複雜的生理機轉，但通過上面的實驗可以確定，至少有 TRPC4 通道參與其中。

另外研究中常使用局部塗抹 Imiquimod 於老鼠皮膚上來作為乾癬的生物模型，這些皮膚被長期刺激的老鼠也時常會表現劇烈的癢感，研究當中 TRPC4 無法作用的老鼠，卻不會表現強烈的搔抓，不論是使用基因靜默(gene silencing)的方式，

或是使用了 TRPC4 抑制劑[14]。以上的證據都使得 TRPC4 成為了一個有潛力的藥物研發目標。

針對 TRP 離子通道開發之止癢止痛藥物

自從發現 TRP channel 在人體的功能以來，藥廠已投入巨大資金於其相關藥物之開發，尤其是在新型止痛藥物方面。許多臨床疾患同時具有癢、痛之表現，如乾癬、異位性皮膚炎、帶狀皰疹等。在這類的疾患中，可以同時止癢止痛之藥物，具有簡化處方並減少多種藥物帶來副作用之益處。由於 TRP 離子通道對於痛、癢皆有重要功能，特定針對 TRP 離子通道開發的藥物，也會同時具有止痛及止癢的作用。以下將針對作用於不同 TRP 離子通道且同時具有止痛止癢潛力之藥物，做簡單的整理與介紹[15]。

一. 針對 TRPV1 開發之藥物

雖然 TRPV1 在疼痛和癢覺有重大角色，但因全身性的 TRPV1 拮抗劑(antagonist)被發現可能造成嚴重的副作用，像是核心體溫過高及對於有害的高溫感覺異常等等，因此限制了全身性的 TRPV1 拮抗劑的發展。因此，目前的研究重心，主要為外用的 TRPV1 拮抗劑。

辣椒素是最為人所知的 TRPV1 促進劑 (agonist)，它的止痛與止癢作用被認為與感覺神經長期的去敏感化(desensitization)有關。外用的辣椒素可以有效地減緩許多皮膚疾病的搔癢，像是尿毒症、皰疹後搔癢(postherpetic pruritus)、感覺異常性背痛(notalgia paresthetica)及結節性癢疹(chronic prurigo)等。

有些局部的新型 TRPV1 拮抗劑，已在動物和人類上證實可以同時止痛和止癢。Asivatrep (PAC-14028)是一種 TRPV1 拮抗劑，局部塗抹於異位性皮膚炎的老鼠身上，可以有效緩解搔癢，並且減少神經發炎(neuroinflammation)及肥大細胞的去顆粒作用(degranulation)[16]。此外，asivatrep 也可以緩解在糖尿病周邊神經病變和發炎性腸道疾患的疼痛。在 Phase III 的試驗當中，局部塗抹 asivatrep 可以緩解異位性皮膚炎病人的搔癢及皮膚發炎

[17]。另一個相似的藥物是 AG1529，也是 TRPV1 拮抗劑，在動物實驗當中可以緩解組織胺造成的搔癢與疼痛，因此也被認為具有作為新型局部止痛止癢藥物之潛力[18]。

二. 針對 TRPA1 開發之藥物

與 TRPV1 拮抗劑不同，全身性地給予 TRPA1 拮抗劑並不會造成嚴重的副作用。即便如此，所有單獨針對 TRPA1 通道的臨床試驗都停止了，最大的難題在於不同物種之間 TRPA1 通道的特性，有一定的差異存在，也因此動物實驗中成功的 TRPA1 拮抗劑藥物試驗結果，很難在臨床試驗上再現[19]。另外一個有潛力的標的，則是聚焦在可以調控 TRPA1-TRPV1 離子通道複合體的化合物上，如根據 Tmem100 蛋白設計的細胞穿透胜肽 (cell-penetrating peptides)，就是具有同時治療疼痛和癢的潛力標的[20]。

三. 針對 TRPV3 開發之藥物

針對 TRPV3 通道的藥物發展相對緩慢，其成功進入臨床試驗的化合物並不多，以下將針對目前幾個有潛力的新型化合物簡單介紹。

- (一) 第一個化合物是 citrussinine-II，是一種由 *Atalantia monophylla* 類植物衍生之生物鹼，是 TRPV3 之拮抗劑[21]。在動物模式中發現，citrussinine-II 對於組織胺及乾燥而產生的搔癢具有治療效果，且也可以緩解高溫和醋酸造成的疼痛。
- (二) 第二個化合物是 dyclonine，是一種用於緩解喉嚨痛的口服止痛藥，研究發現它的止痛效果與 TRPV3 離子通道的抑制有關[22]。在動物實驗中，也發現 dyclonine 可以抑制因 TRPV3 通道開啟而產生的癢感。
- (三) 第三個具治療潛力之藥物是 FTP-THQ，Hydra Biosciences 製作出之選擇性的 TRPV3 抑制劑，在小鼠實驗中有效地緩解組織胺造成的搔癢[23]。

四. 針對 TRPM8 開發之藥物

在自然界中可以提煉出許多 TRPM8 的活化劑，這些物質很早就被人類發現，可以作為止痛和止癢的藥物。活化 TRPM8 一方面可以去敏化

(desensitize)痛覺受器，另一方面也可以活化止癢的神經傳導路徑，達到同時止痛止癢的效果。

除了前段提到的薄荷醇(menthol)和 icilin 外，一些新的化合物也被認為具有成為止癢藥物的潛力。如桉樹油(eucalyptol)是由尤加利葉中提煉的物質，也是尤加利精油當中的主要成分，相關產品廣為使用於緩解疼痛的治療，在研究當中 eucalyptol 可以活化 TRPM8 離子通道[24]，但它的效力相對於其他研究中的化合物是比較低的。Diisopropyl-phosphinoyl-alkane (DAPA)是一種合成的 TRPM8 促進劑，已獲得專利並用於止痛和止癢。WS-12 則是另一種合成的 TRPM8 促進劑，且是目前研究的化合物中，對 TRPM8 專一性最高的[25]，在動物研究中可以產生止痛的功效，它的高專一性與高效力，也被認為能在止癢方面產生一定的效果。

結語

慢性且持續的搔癢，會顯著降低病人的生活品質，目前廣泛使用於治療慢性搔癢的藥物包括抗組織胺(antihistamine)、局部類固醇(corticosteroid)、局部 calcineurin inhibitors 及抗憂鬱劑(antidepressants)等等，然而有的病人對於上述的治療反應不佳，或是因此產生不良副作用，因此在止癢藥物的發展上，我們仍期待能有更有效，抑或是全新機轉的藥物加入。

雖然目前我們對於 TRP 離子通道的分子機轉與調控，還無法很完整地理解，但越來越多的證據顯示，TRP 離子通道可能是研發止癢藥物的可行目標。然而 TRP 離子通道除了負責癢覺的傳遞外，它也同時與人體許多生理機能有關，因此在藥物研發中，該如何將藥效侷限在我們想要控制的癢，而不至於影響其他功能，是研發中會碰到的一大問題。這些複雜的生理機轉與藥理作用，仍需要更深入的研究，來帶領我們揭開它的神秘面紗，相信未來在科學家們的努力下，更多的發展與應用是指日可待的。

利益衝突

本文無利益衝突。

參考文獻

1. Shim WS, Tak MH, Lee MH, et al. TRPV1 mediates histamine-induced itching via the activation of phospholipase A2 and 12-lipoxygenase. *J Neurosci* 2007;27:2331-7.
2. Liu Q, Tang Z, Surdenikova L, et al. Sensory neuron-specific GPCR Mrgprs are itch receptors mediating chloroquine-induced pruritus. *Cell* 2009;139:1353-65.
3. Mela M, Mancuso A, Burroughs AK. Review article: pruritus in cholestatic and other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:857-70.
4. Lieu T, Jayaweera G, Zhao P, et al. The bile acid receptor TGR5 activates the TRPA1 channel to induce itch in mice. *Gastroenterology* 2014;147:1417-28.
5. Wilson SR, Thé L, Batia LM, et al. The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. *Cell* 2013;155:285-95.
6. Raddatz N, Castillo JP, Gonzalez C, et al. Temperature and voltage coupling to channel opening in transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8). *J Biol Chem* 2014;289:35438-54.
7. Han JH, Choi HK, Kim SJ. Topical TRPM8 agonist (icilin) relieved vulva pruritus originating from lichen sclerosus et atrophicus. *Acta Derm Venereol* 2012;92:561-2.
8. Xiao R, Tian J, Tang J, et al. The TRPV3 mutation associated with the hairless phenotype in rodents is constitutively active. *Cell Calcium* 2008;43:334.
9. Nagai H, Takaoka Y, Sugano A, et al. Identification of a heterozygous p.Gly568Val missense mutation in the TRPV3 gene in a Japanese patient with Olmsted syndrome: In silico analysis of TRPV3. *J Dermatol* 2017;44:1059-62.
10. Choi JY, Kim SE, Lee SE, et al. Olmsted syndrome caused by a heterozygous p.Gly568Val missense mutation in TRPV3 Gene. *Yonsei Med J* 2018;59:341.
11. Shibasaki K, Sugio S, Takao K, et al. TRPV4 activation at the physiological temperature is a critical determinant of neuronal excitability and behavior. *Pflugers Arch* 2015;467:2495-507.
12. Akiyama T, Ivanov M, Nagamine M, et al. Involvement of TRPV4 in serotonin-evoked scratching. *J Invest Dermatol* 2016;136:154-60.
13. Lee SH, Cho PS, Tonello R, et al. Peripheral serotonin receptor 2B and transient receptor potential channel 4 mediate pruritus to serotonergic antidepressants in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1349-52.e16.
14. Shirolkar P, Mishra SK. Role of TRP ion channels in pruritus. *Neurosci Lett* 2022;768:136379.
15. Weng HJ, Pham QTT, Chang CW, et al. Druggable targets and compounds with both antinociceptive and antipruritic effects. *Pharmaceuticals* 2022;15:1-21.
16. Yun JW, Seo JA, Jang WH, et al. Antipruritic effects of TRPV1 antagonist in murine atopic dermatitis and itching models. *J Invest Dermatol* 2011;131:1576-9.
17. Park CW, Kim BJ, Lee YW, et al. Asivatrep, a TRPV1 antagonist, for the topical treatment of atopic dermatitis: Phase 3, randomized, vehicle-controlled study (CAPTAIN-AD). *J Allergy Clin Immunol* 2022;149:1340-7.e4.
18. Nikolaeva-Koleva M, Butron L, González-Rodríguez S, et al. A capsaicinoid-based soft drug, AG1529, for attenuating TRPV1-mediated histaminergic and inflammatory sensory neuron excitability. *Sci Reports* 2021;11:1-18.
19. Chen H, Terrett JA. Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) antagonists: A patent review (2015-2019). *Expert Opin Ther Pat* 2020;30:643-57.
20. Weng HJ, Patel KN, Jeske NA, et al. Tmem100 Is

- a regulator of TRPA1-TRPV1 complex and contributes to persistent pain. *Neuron* 2015;85: 833-46.
21. Han Y, Luo A, Kamau PM, et al. A plant-derived TRPV3 inhibitor suppresses pain and itch. *Br J Pharmacol* 2021;178:1669-83.
22. Liu Q, Wang J, Wei X, et al. Therapeutic inhibition of keratinocyte TRPV3 sensory channel by local anesthetic dyclonine. *Elife* 2021;10: e68128.
23. Broad LM, Mogg AJ, Eberle E, et al. TRPV3 in drug development. *Pharmaceuticals (Basel)* 2016;9:55.
24. Caceres AI, Liu B, Jabba SV, et al. Transient receptor potential cation channel subfamily M Member 8 channels mediate the anti-inflammatory effects of eucalyptol. *Br J Pharmacol* 2017;174:867-79.
25. Sherkheli MA, Gisselmann G, Vogt-Eisele AK, et al. Menthol derivative WS-12 selectively activates transient receptor potential melastatin-8 (TRPM8) ion channels. *Pak J Pharm Sci* 2008;21:370-8.

TRP Channels in the Pathophysiology of Itch

Yao-Yu Lu ¹, Hao-Jui Weng ¹⁻³

Abstract: Itch (also known as pruritus) is an unpleasant sensation that elicits the desire or reflex of scratching. It is also an important manifestation of many diseases, including atopic dermatitis, psoriasis, hepatic diseases, and uremic pruritus. While acute itch is a protective mechanism to remove surface irritants to avoid further damage to the living organisms, chronic itch is a pathological phenomenon which poses detrimental effects on our health and significantly impacts the quality of life. TRP (transient receptor potential) channel superfamily consists of 28 individual channels in mammals. Mounting evidences show that TRP channels play important roles in itch and pain signaling. They are also responsive to changes of external temperature, chemical stimuli, and osmolality. Multiple molecules and pharmaceutical agents were identified targeting TRP channels in order to develop antipruritic drugs. In this mini-review article we will introduce a brief history of the TRP channels, the roles of specific TRP channels in itch, and novel compounds targeting TRP channels with both antipruritic and antinociceptive properties.

Key Words: transient receptor potential channel, pruritus, dermatologic disorders, antipruritic, drug development

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:39-47) DOI:10.6320/FJM.202401_28(1).0005

¹Department of Dermatology, Taipei Medical University-Shuang Ho Hospital, New Taipei City; ²Department of Dermatology, School of Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University; ³International Ph.D. Program for Cell Therapy and Regeneration Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan

Address correspondence to: Hao-Jui Weng, Department of Dermatology, Taipei Medical University-Shuang Ho Hospital, No.291, Zhongzheng Rd., Zhonghe District, New Taipei City, Taiwan. Email: wenghaojui@tmu.edu.tw