

“e-Flux 理論”から捉える皮膚・粘膜疾患： 受動的電子供与体(PED)による多標的治療戦略

Katsuaki Uno, M.D., Ph.D.^{1,*} and E.F. Sato¹

¹ Medical Corporation Tokyo MIT, 3-8-14 Nihonbashi, Chuo-ku, Tokyo, Japan

* Correspondence: uno24@tokyomit.jp (K.U.) [参考 / 日本語翻訳版](#)

ORCID: 0009-0007-8655-2410; DOI: <https://doi.org/10.20944/preprints202605.1907.v1>

概要

従来の皮膚科治療は主に下流の炎症メディエーターを標的とするか抗酸化戦略に依存し、組織損傷に寄与する上流の求電子化学を直接的に扱うことは少ない。本稿では、求電子フラックス (e-Flux) 理論に基づく統合的フレームワークを提案する。局所適用可能な単一クラスの基剤である Passive Electron Donor (PED) が、e-Flux カスケードの第 III 段階において病原性求電子体を求核的に中和することで、多様な皮膚および粘膜疾患に対応可能であると考えられる。代表的な 5 疾患の求電子機序を概説する：4-hydroxynonenal (4-HNE) による TRPA1 活性化を介した神経原性皮膚炎、retinaldehyde 誘発性のレチノイド皮膚炎、2-nonenal 蓄積に関連する加齢臭、鼻粘膜の TRPA1 依存性神経原性炎症によるアレルギー性鼻炎（花粉症など）、三叉神経 TRPA1 感作を伴う片頭痛。各疾患において、PED による上流求電子体の中和が、より下流を標的とする従来療法に比べて機序的優位性を有する可能性を示す。本見解は、PED ベースの局所製剤を経験的な抗酸化・抗炎症パラダイムではなく、求電子化学に基づく合理的かつ多標的の治療プラットフォームとして位置づけるものである。

1. はじめに

皮膚および粘膜表面は、紫外線、化学刺激物、アレルゲン、微生物代謝産物など多様な環境ストレス因子と身体の主要な接触面を形成する。これらの刺激は起源が多様であるが、多くは共通の分子過程に収束する：すなわち、 α, β -不飽和アルデヒドを中心とした反応性求電子性化合物の生成であり、これらはタンパク質チオール、核酸塩基、膜関連脂質などの細胞求核部位を共有結合的に修飾する[1]。最近、筆者ら（2026）が提唱

した求電子フラックス (e-Flux) 理論は、この過程を代謝および環境ストレス因子が病原性求電子体を生じる 6 段階のカスケードとして概念化している。

第 I 段階 (トリガー) → 第 II 段階 (ミトコンドリア電子漏出/ROS 生成) → 第 III 段階 (求電子性化合物形成: 4-HNE、MDA、アクロレイン、2-nonenal、DOPA-キノン、retinaldehyde) → 第 IV 段階 (TRP チャネル活性化) → 第 V 段階 (神経ペプチド放出: CGRP、サブスタンス P) → 第 VI 段階 (組織特異的病理) である。

従来の治療戦略は一般に、このカスケードの下流段階、例えば片頭痛に対する抗 CGRP 抗体のような第 V 段階や、炎症性疾患に対するコルチコステロイドのような第 VI 段階に介入するものである。これらのアプローチは臨床的に有効であるが、カスケードを開始し伝播させる上流の求電子シグナルを直接消去するものではない (Figure.1)。

Figure 1.
The ROS-TRP-CGRP Axis in Cutaneous Nerve Endings

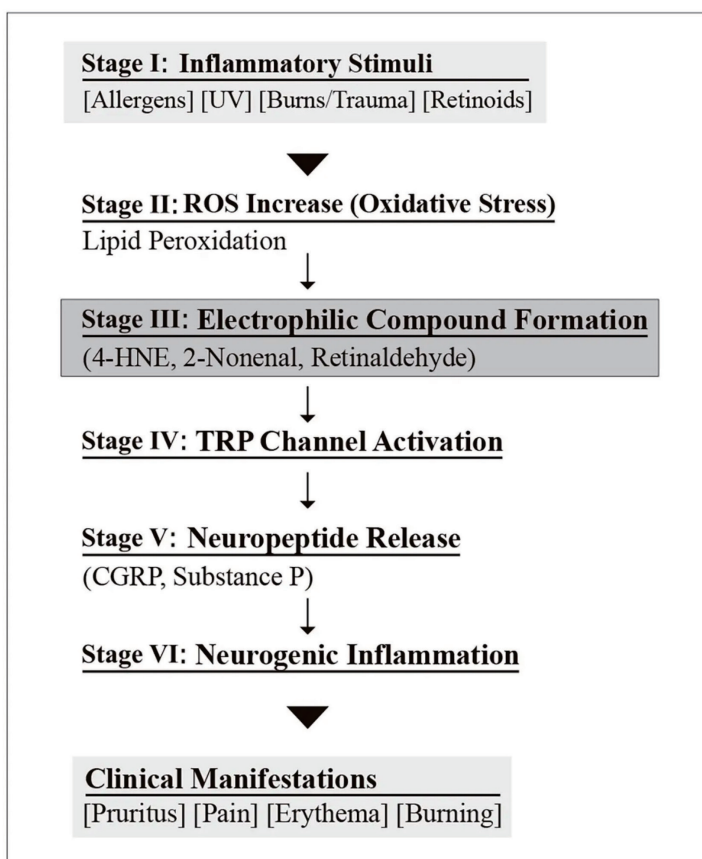


Figure 1. 皮膚神経終末における ROS-TRP-CGRP 軸。炎症刺激 (アレルゲン、紫外線、熱傷・外傷、レチノイド) から第 II 段階 (ROS 増加/酸化ストレス)、脂質過酸化、第 III 段階 (求電子性化合物形成: 4-HNE、2-nonenal、retinaldehyde)、第 IV 段階 (TRP チャネル活性化)、第 V 段階 (神経ペプチド放出: CGRP、サブスタンス P)、第 VI 段階 (神経原性炎症) を経て臨床症状 (掻痒、疼痛、紅斑、灼熱感) に至る e-Flux カスケードの模式図である。

ビタミン C やビタミン E を含む抗酸化戦略は主に第 II 段階で活性酸素種を除去するが、第 III 段階で確立された共有結合性求電子体-求核体付加体を逆転させる設計にはなっていない[2]。Passive Electron Donor (PED) は機序的に異なる介入戦略を示す。これらの無機・鉱物ベースの組成物は酸化還元電位 (ORP) で評価される電子供与能を有し、求核付加反応を介して第 III 段階の求電子性化合物を中和すると推定されている。PED ベースの介入は、下流の炎症性または神経ペプチド媒介応答ではなく上流の求電子シグナルを標的とすることで、CGRP 媒介の血管拡張、創傷治癒、消化管運動などの生理的プロセスを保持しつつ、病的な求電子体駆動シグナルを抑制し得る (Figure.2) [3]。

Figure 2. Upstream Control of the ROS-TRP-CGRP Axis by Passive Electron Donors (PED)

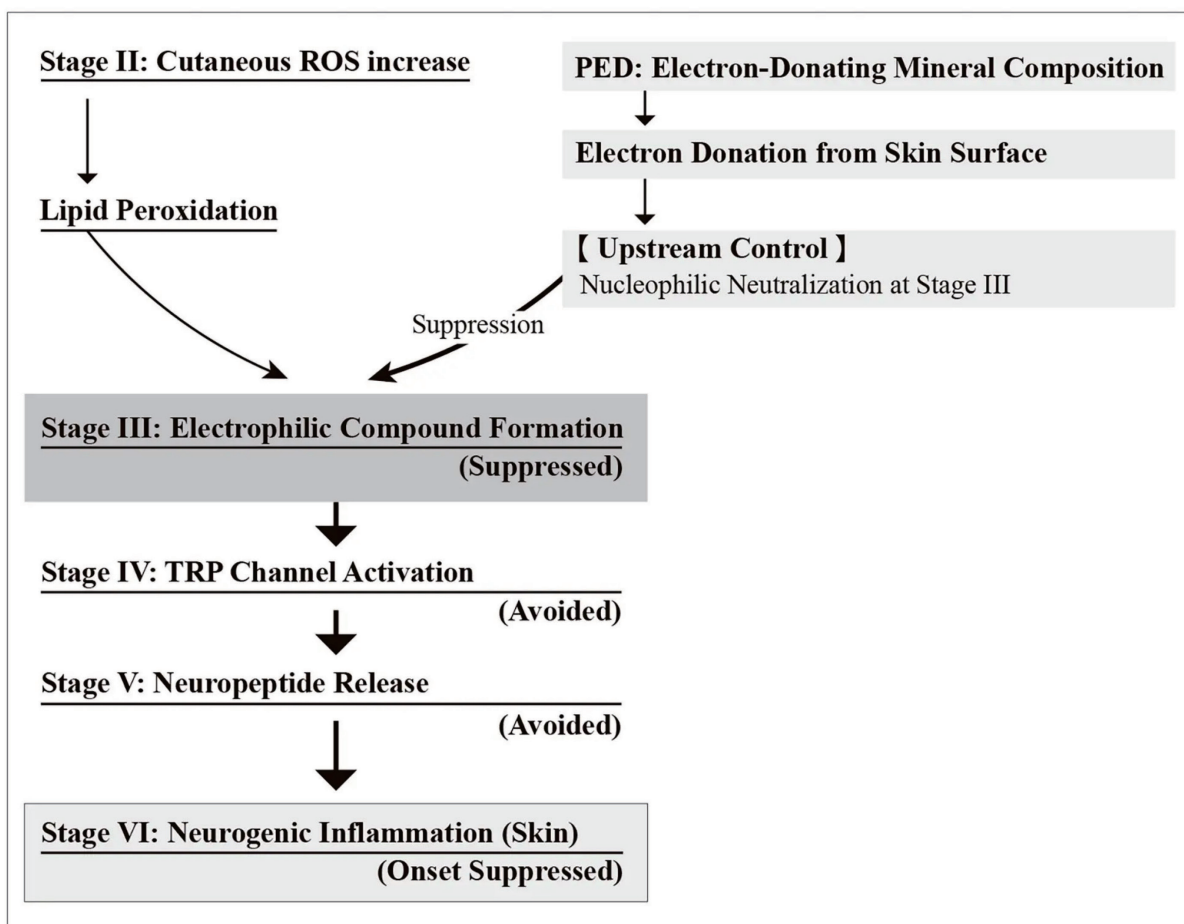


Figure 2. Passive Electron Donor (PED) による ROS-TRP-CGRP 軸の上流制御。PED の鉱物組成は皮膚表面から電子供与を行い、第 III 段階における求核的中和 (上流制御) を実現する。これにより求電子性化合物の形成が抑制され、下流の TRP チャネル活性化 (第 IV 段階) および神経ペプチド放出 (第 V 段階) が回避され、神経原性炎症の発症 (第 VI 段階) が抑制される。破線は抑制・回避された経路段階を示す。

本展望では、求電子化学が中心的な病因役割を果たすと考えられる 5 つの皮膚および粘膜疾患を検討し、単一の PED ベースの局所プラットフォームがこれらの疾患を共有の

上流機序を通じて対処し得ることを論じ、臨床的に異なる表現型に対する多標的介入の化学的根拠を示す。

2. 神経原性皮膚炎症：4-HNE → TRPA1 → CGRP

2.1. 求電子トリガー

4-hydroxynonenal (4-HNE) は、細胞膜中の ω -6 多価不飽和脂肪酸の脂質過酸化により生成される代表的な α, β -不飽和アルデヒドである。皮膚では、4-HNE は紫外線、熱傷、化学刺激物、内因性炎症過程に応答して生成され得る [4]。その求電子性により、4-HNE は主に 3 つの反応性部位を有する：リジン ϵ -アミノ基と反応可能な C1 アルデヒド基、システインチオールの Michael 受容体として作用する C2=C3 二重結合、及び C4 ヒドロキシル基である [5]。

2.2. 求電子センサーとしての TRPA1

Transient Receptor Potential Ankyrin 1 (TRPA1) は、皮膚を支配する感覚ニューロンに存在する主要な求電子感受性イオンチャネルである。4-HNE、アクロレイン、メチルグリオキサールなどの求電子性化合物は、N 末端のアンキリンリピートドメイン内の特定のシステイン残基 (C621、C641、C665 など) を共有結合的に修飾することで TRPA1 を活性化する [6]。TRPA1 の活性化はカルシウム流入を促進し、感覚神経末端からの calcitonin gene-related peptide (CGRP) やサブスタンス P などの炎症促進性神経ペプチドの放出を引き起こす。この過程は血管拡張、血漿漏出、免疫細胞の動員を特徴とする神経原性炎症に寄与する [7]。

2.3. 臨床症状

4-HNE-TRPA1-CGRP/サブスタンス P 軸は、酸化ストレス、バリア機能障害、または環境由来の求電子種が顕著な病因特徴である複数の炎症性皮膚疾患に寄与している可能性がある。

疾患	推定される求電子性トリガー	代表的な臨床症状
アトピー性皮膚炎	バリア破壊および酸化ストレスにより生成される 4-HNE	掻痒感、紅斑、苔癬化

接触皮膚炎	環境中の求電子物質および二次的な 4-HNE 生成	灼熱感、水疱形成、浮腫
乾癬	4-HNE 生成を伴う慢性的酸化ストレス	角化細胞の過増殖、紅斑性プラーク
熱傷	急性脂質過酸化およびそれに伴う 4-HNE 生成	疼痛、紅斑、水疱形成

2.4. 第 III 段階における PED 介入

Passive Electron Donor (PED) の局所適用は、感覚神経末端の TRPA1 と結合する前の 4-HNE の利用可能性または反応性を低減することで、第 III 段階の上流で介入することが提案されている。機序としては、求核性かつ電子供与性の鉱物組成が、4-HNE の求電子的な C2=C3 二重結合と Michael 付加様反応を介して相互作用し、反応性の高いアルデヒドをより求電子性の低い付加体へと変換する可能性がある。この上流の求電子信号を緩和することにより、PED ベースの介入は TRPA1 駆動の神経原性炎症を抑制しつつ、基礎的な CGRP 媒介の血管恒常性、創傷治癒反応、正常な感覚機能、および感染に対する適切な炎症反応を含む生理的な神経ペプチドシグナル伝達を維持すると期待される。

3. レチノイド皮膚炎：潜在的求電子性刺激物としての retinaldehyde

3.1. レチノイドのパラドックス

トレチノイン、retinaldehyde、レチノールを含む局所レチノイドは、光老化およびニキビ関連の皮膚リモデリングに最も広く用いられる介入の一つである。しかしながら、その臨床的有用性は、灼熱感、皮むけ、紅斑、乾燥を含む一連の有害な皮膚反応であるレチノイド皮膚炎によってしばしば制限され、特に治療開始時に多く認められる [8]。いわゆる「レチノイド反応」は従来、表皮のターンオーバー促進およびバリア機能障害に起因すると考えられてきたが、新たな機序的証拠はレチノイド関連中間体による感覚ニューロンの活性化も刺激反応に関与している可能性を示唆している。

3.2. 第 III 段階の求電子性中間体としての retinaldehyde

retinaldehyde (レチナールとも呼ばれる) は、アルデヒド基がポリエン系に共役しており、適切な生化学的条件下で求電子的反応性を有する。したがって、retinaldehyde は細胞内の求核種と反応しうる。例えば、リジン残基とのシッフ塩基形成やシステインチオールとの Michael 付加様相互作用が考えられる。表皮においては、レチノールから retinaldehyde、最終的にレチノイン酸へと代謝される過程で、retinaldehyde は受容体活性化型最終産物であるレチノイン酸への酵素的酸化の前の中間体として生成される。Yin ら (2013) は、レチノイドが刺激受容体 TRPV1 を活性化し感覚過敏を誘導することを示した[9]。e-Flux の枠組み内では、これらの知見は局所に蓄積した retinaldehyde または関連するレチノイド由来の求電子性中間体が、レチノイン酸への完全な酵素変換前に感覚神経末端と相互作用する可能性を示唆する。この機序は、レチノイド代謝、TRP チャンネル活性化、およびレチノイド皮膚炎に特徴的な灼熱感や刺痛感との化学的な関連を提供しうる。

3.3. e-Flux の解釈

e-Flux フレームワークの観点から、レチノイド皮膚炎は治療に伴う第 III 段階 → 第 IV 段階 → 第 V 段階のカスケードとして解釈されうる。ここでは、求電子性レチノイド中間体が感覚神経の活性化および下流の神経原性炎症に関与する：

retinaldehyde または関連するレチノイド由来の求電子性中間体 (第 III 段階) → TRPV1/TRPA1 の感作または活性化 (第 IV 段階) → CGRP/サブスタンス P の放出 (第 V 段階) → 神経原性炎症および刺激性皮膚炎 (第 VI 段階)。

この解釈は、表皮のターンオーバー、バリア機能の破綻、または分化異常の既存の寄与を排除するものではない。むしろ、求電子性感受性の感覚シグナル伝達が、レチノイド曝露と皮膚刺激を結びつける追加の上流機序を示す可能性を提案するものである。

3.4. レチノイド皮膚炎の潜在的緩和因子としての PEDs

局所的な Passive Electron Donors (PEDs) をレチノイド療法と併用することは、レチノイドの忍容性改善に向けた機序的に合理的なアプローチを提供しうる。原理的には、PEDs は過剰な retinaldehyde や関連する反応性レチノイド中間体に伴う局所的な求電子負荷を低減し、これらの種による TRP チャンネルの活性化を抑制しつつ、レチノイン酸の下流の治療作用を保持することが可能である。この戦略は、単にレチノイド曝露を減

らすか非特異的なバリアサポートに依存するのではなく、推定される刺激性化学反応を上流で対処する点で潜在的な利点を有する。

このアプローチは、主に曝露を減らすかバリアサポートを改善する従来の緩和戦略（保湿剤、塗布頻度の減少、レチノイド濃度の低減など）とは概念的に異なる。対照的に、PED ベースの介入は推定される刺激性化学反応を上流で標的とすることを意図しているが、その有効性および最適な製剤は直接的な実験的および臨床的検証を要する。

4. 加齢に伴う体臭：第 III 段階求電子体としての 2-nonenal

4.1. 加齢臭に関連する化学

2-nonenal は α, β -不飽和アルデヒドであり、日本語で加齢臭として知られる加齢に伴う体臭の主要な揮発性成分として同定されている。Haze ら（2001）は、2-nonenal が主に 40 歳以上の被験者で検出され、その濃度が加齢とともに増加する傾向があることを報告している [10]。この化合物は主に皮膚表面における ω -7 不飽和脂肪酸、特にパルミトレイン酸 (C16:1 ω -7) の自己酸化により生成されると考えられている。

4.2. 2-nonenal の求電子性

化学的観点から、2-nonenal は 4-HNE のような脂質過酸化生成物に特徴的な α, β -不飽和アルデヒドの構造を共有する。Kim ら（2025）は 2-nonenal の求電子反応性について以下のように述べている [11]：「化学構造の観点から、2-nonenal は求核性官能基に対して高い反応性を示す α, β -不飽和アルデヒドである。2-nonenal の C-3 の二重結合は求電子性を有し、求核攻撃を受けやすい。」この反応性に一致して、Kim らは N-トランス-フェルロイルプトレシンを用いた求核的捕捉機構を示した。ここではアミノ基 (-NH₂) が 2-nonenal のアルデヒド基 (-CHO) と反応し Schiff 塩基を形成し、その後脱水と環化が進行する。報告された実験条件下で、10 mM の N-トランス-フェルロイルプトレシンはこの求核性機構により 2-nonenal の 90%以上を除去した [11]。これらの知見は、皮膚表面の α, β -不飽和アルデヒドが適切に設計された求核性試薬により化学的に減弱されうるという広範な概念を支持するものである。

4.3. e-Flux フレームワークの応用

e-Flux フレームワーク内では、2-nonenal は 4-HNE など他の α, β -不飽和アルデヒドと同様に第 III 段階の求電子性化合物とみなすことができる。4-HNE が主に炎症性脂質過酸化の文脈で議論されるのに対し、2-nonenal は皮膚表面の揮発性化学および臭気生成に特に関連する。簡略化した経路は以下の通りである：加齢に伴う皮脂脂質組成の変化 → ω -7 不飽和脂肪酸の増加 → 皮膚表面での自己酸化 → 2-nonenal 生成（第 III 段階求電子体） → 揮発性放出 → 加齢臭の発生。この解釈は、加齢臭を単なる化粧的または微生物学的現象ではなく、揮発性 α, β -不飽和アルデヒドの生成と持続を伴う表面レベルの求電子化学問題として位置づけるものである。

4.4. PED に基づく脱臭戦略

Passive Electron Donor (PED) の局所適用は、臭気のマスキングや発汗抑制ではなく、2-nonenal の求電子化学を標的とすることで加齢臭に対して機序的に異なるアプローチを提供しうる。原理的には、求核性かつ電子供与性の局所組成物が皮膚表面の 2-nonenal の反応性または持続性を低減し、その化学的発生源における臭気を軽減しうる。

アプローチ	主要機序	主な制限事項
従来のデオドラント	香料による臭気マスキング	2-nonenal の生成や持続性を化学的に低減しない
制汗剤	アルミニウム塩は汗腺を閉塞して発汗を抑制する	主に発汗を標的とし、皮脂の脂質自己酸化は対象としない
抗菌戦略	臭気関連の細菌代謝を低減する	2-nonenal のような非細菌性の自己酸化由来アルデヒドには対応しない可能性がある
PED に基づく求核的減弱	求電子性 2-nonenal の化学的還元または中和を提案	アルデヒド捕捉、皮膚適合性、臭気低減の処方特異的検証が必要である

PED ベースのアプローチの根拠は、2-nonenal の生成が主に細菌代謝だけでなく皮膚表面脂質の非酵素的酸化に関連しているという事実によって強化される。したがって、主要な臭気成分が自己酸化化学に由来する場合、抗菌戦略は不十分である可能性がある。第 III 段階の求電子性アルデヒドとしての 2-nonenal を標的とすることで、PED ベース

の局所製剤は、従来の香料、制汗剤、抗菌アプローチを補完または超越する化学的根拠に基づく脱臭戦略を提供し得る。

5. アレルギー性鼻炎（花粉症など）：鼻粘膜における TRPA1 媒介性神経原性炎症

5.1. アレルギー性炎症における鼻粘膜 TRPA1

蓄積された証拠は、アレルギー性鼻炎に関連する鼻過敏症および神経原性炎症において、Transient Receptor Potential Ankyrin 1 (TRPA1) が関与していることを示唆している。Fang ら (2021) は、卵白アルブミン誘発アレルギー性鼻炎マウスの鼻粘膜における TRPA1 発現の増加を報告し、TRPA1 の薬理的阻害が気道炎症および過敏反応を有意に軽減したと述べている[12]。Fu ら (2024) はさらに、TRPA1 ノックダウンが鼻粘膜下組織および三叉神経節ニューロンにおけるサブスタンス P および calcitonin gene-related peptide (CGRP) の発現を低下させることを示した[13]。加えて、Li ら (2024) は、鼻上皮細胞における TRPA1 活性化が Ca^{2+} /NFAT 経路を介して thymic stromal lymphopoietin (TSLP) 産生を刺激し、上皮感覚シグナル伝達を下流の適応免疫応答に結びつけることを実証した[14]。

5.2. アレルギー性鼻炎における求電子性カスケード

e-Flux フレームワーク内において、鼻粘膜のアレルギー性炎症は求電子性に感受性のある神経免疫カスケードを含む可能性がある。簡略化した一連の流れは以下の通りである：アレルギー曝露 → 肥満細胞脱顆粒および炎症細胞活性化 → 活性酸素種生成（第 II 段階） → 脂質過酸化 → 4-HNE および関連求電子種の生成（第 III 段階） → 三叉神経求心性線維および鼻上皮細胞における TRPA1 の活性化または感作（第 IV 段階） → CGRP/サブスタンス P 放出および上皮サイトカインシグナル伝達（第 V 段階） → 血管拡張、粘液過分泌、くしゃみ反射および鼻過敏症（第 VI 段階）。この神経原性成分は、神経ペプチド放出、上皮サイトカイン産生、血管変化および反射過敏性を促進することで、初期の IgE 媒介アレルギー反応を増幅し得る。本モデルにおいて、4-HNE などの求電子性脂質過酸化生成物は必ずしもアレルギー性鼻炎の主要原因ではないが、初期のアレルギー誘発免疫応答開始後に鼻症状を持続または増強する上流の化学的増幅因子として作用し得る。

5.3. 鼻粘膜への PED 応用の可能性

鼻粘膜用に設計された PED 含有局所製剤は、原理的にはアレルギー性炎症時に生成される局所の求電子種負荷を第 III 段階で低減することで、このカスケードを遮断し得る。4-HNE や関連求電子種が TRPA1 発現三叉神経求心性線維および上皮細胞を活性化または感作する前にこれらを抑制することで、神経原性アレルギー症状増幅を軽減しつつ、必須の粘膜防御機構を維持する可能性がある。鼻粘膜への PED 適用による潜在的な機序的効果には、局所求電子負荷の軽減、TRPA1 媒介神経原性増幅の抑制、および上皮感覚シグナル伝達の調節が含まれ得る。

6. 片頭痛：三叉神経 TRPA1 感作と FEPS の関連

6.1. 三叉神経侵害受容シグナルにおける TRPA1

三叉神経侵害受容系に発現する TRPA1 チャンネルは、片頭痛に関連する末梢感作および神経原性炎症に関与している。4-HNE、アクロレイン、環境刺激物などの求電子性化合物は、TRPA1 を発現する髄膜および三叉神経侵害受容器を活性化または感作し、calcitonin gene-related peptide (CGRP) の放出、血管拡張、硬膜血管内の炎症シグナルを引き起こす[15]。この文脈において、TRPA1 は酸化ストレスや環境化学ストレスを三叉神経血管系の活性化に結びつける求電子感受性分子増幅器として機能すると考えられる。TRPA1 の機能獲得変異 N855S などに関連する家族性発作性疼痛症候群 (FEPS) は、TRPA1 感受性亢進のヒト遺伝モデルを提供する[16]。FEPS は臨床的に典型的な片頭痛とは異なるが、本症例における TRPA1 の活性化閾値低下は、求電子感受性侵害受容シグナルの亢進が片頭痛様または片頭痛関連の発作性疼痛表現型に寄与するという広範な概念を支持するものである。

6.2. 片頭痛感受性における TRPA1 の遺伝的・臨床的証拠

複数の遺伝的および臨床的証拠が、特に早期発症や疼痛合併表現型において TRPA1 が片頭痛感受性に関与することを支持している。Kowalska ら (2020) は TRPA1 rs959976 多型が 15 歳未満での片頭痛発症と有意に関連することを報告した (オッズ比 1.88、 $p=0.02$) [17]。Angus-Leppan ら (2016) は、発作性四肢痛と片頭痛の常染色体優性遺伝を伴い、発作時に全身性 CGRP 上昇を示す 4 世代家系を報告している[18]。これらの知見は、TRPA1 関連の侵害受容感作が末梢疼痛感受性亢進を特徴とする片頭痛表現型の一部に寄与する可能性を示唆する。特に、FEPS 様の発作性四肢痛に類似した反復性

四肢痛は小児片頭痛患者のかなりの割合で報告されている。この臨床的重複はすべての片頭痛症例に共通の単一機序を示すものではないが、TRPA1 依存の末梢感作が早期発症、皮膚アロディニア、発作性四肢痛合併例など特定の片頭痛サブグループにおいて関連しうる可能性を支持する。

6.3. 片頭痛関連末梢感作に対する局所 PED の適用：理論的根拠

片頭痛は中枢および末梢機序を含む複雑な神経血管障害であるが、三叉神経および上位頸神経求心性線維が支配する側頭部、眼窩周囲、後頭部、頸部などの領域への局所 PED 適用は、機序的に妥当な補助的戦略となりうる。片頭痛を純粹に中枢障害として扱うのではなく、皮膚、髄膜、三叉頸神経侵害受容経路における TRPA1 感作に寄与する末梢の求電子負荷を標的とするものである。想定される機序には、三叉神経または頸神経求心性線維が支配する末梢組織における局所求電子負荷の低減、侵害受容終末における TRPA1 依存末梢感作の減弱、片頭痛関連感覚過敏に伴う皮膚アロディニアの軽減、全身性 CGRP または炎症経路標的療法との補完性が含まれる。このアプローチは確立された片頭痛治療の代替ではなく、補助的かつ仮説駆動型の戦略として位置づけられるべきである。その潜在的利点は、生理的 CGRP シグナルの広範な抑制を回避しつつ求電子感受性末梢増幅を標的とする点にある。しかし、局所求電子減弱の片頭痛アウトカムへの関連性は、適切な前臨床モデルおよび皮膚アロディニア、早期発症片頭痛、FEPS 様疼痛特徴を有する患者サブグループを対象とした慎重に設計された臨床試験により直接検証される必要がある。

7. 統一機序：異なる疾患に共通する求電子感受性の脆弱性

局所的な Passive Electron Donor (PED) の潜在的な治療多様性は、e-Flux カスケードの第 III 段階において反応性求電子カルボニル種を減弱させるとされる能力に由来する。これらの標的には、4-HNE や 2-nonenal のような α, β -不飽和アルデヒド、ならびに retinaldehyde のような共役アルデヒドや関連する求電子中間体が含まれる。本展望で考察する臨床症状は多様であるが、細胞の求核性分子を修飾し TRP チャネルを活性化または感作しうる求電子中間体の存在という共通の化学的脆弱性を共有している可能性がある。

疾患	求電子性標的	化学クラス	PED 機序
神経原性皮膚炎症	4-HNE	α, β -不飽和アルデヒド	Michael 付加による中和
レチノイド皮膚炎	retinaldehyde	共役アルデヒド	アルデヒドの中和
加齢臭	2-nonenal	α, β -不飽和アルデヒド	Michael 付加による中和
アレルギー性鼻炎	4-HNE (粘膜)	α, β -不飽和アルデヒド	Michael 付加による中和
片頭痛 (補助的治療)	4-HNE (末梢)	α, β -不飽和アルデヒド	Michael 付加による中和

この収束は、これらの疾患が病的に同一であることや求電子化学が唯一の原因であることを意味するものではない。むしろ、e-Flux フレームワークは、異なる上皮、粘膜、神経血管の文脈にまたがって作用しうる共通の上流化学層を強調するものである。このモデルでは、求電子性カルボニル化合物が細胞の求核性分子を修飾し、TRPA1 や場合によっては TRPV1 を含む求電子感受性 TRP チャンネルを介して組織ストレスを増幅する役割を果たす。したがって、PED に基づく介入は疾患特異的な抑制療法としてではなく、共通の上流反応性中間体の減少を目的とした化学的戦略として理解されるべきである。第 III 段階の求電子種を下流の神経原性、炎症性、感覚性シグナル伝達に伝播する前に標的とすることで、PED はカスケードの後期段階を標的とする従来のアプローチを補完する統合的プラットフォームを提供しうる。この共通機序は、複数の臨床文脈における PED ベースの局所製剤の探索に合理性を与える。

8. 従来のアプローチに対する機序的優位性および補完性

8.1. 従来型抗酸化剤との比較

ビタミン C、ビタミン E、ポリフェノールなどの従来型抗酸化剤は主に e-Flux カスケードの第 II 段階に作用し、活性酸素種の還元や酸化連鎖反応の遮断を介して機能する。しかし、4-HNE や 2-nonenal のような求電子カルボニル種が第 III 段階で生成されると、

その生物学的効果は酸化還元不均衡だけでなく、細胞の求核性分子との共有結合的相互作用によっても媒介される。この文脈では、求電子性シグナルの減弱には単なる抗酸化電子移動ではなく、求核性トラッピングや求電子反応性の化学的還元が必要となる場合がある[2]。この違いは、求電子性脂質過酸化産物が既に蓄積した状態では抗酸化剤を豊富に含む皮膚科用製剤の効果が変動的または不完全である理由の一端を説明しうる。したがって、PEDに基づく介入は、ROS生成の下流かつTRPチャネル活性化、神経ペプチド放出、組織特異的炎症表現型の上流に作用すると提唱され、従来の抗酸化戦略とは概念的に異なる。

8.2. 抗炎症剤との比較

コルチコステロイドや非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）を含む抗炎症剤は主に下流の炎症経路および臨床症状を抑制することで作用する。これらの治療は適切な臨床状況下で高い効果を示すが、上流の求電子種形成や求電子感受性感覚シグナル伝達には必ずしも対処しない。そのため、上流の化学的および炎症性駆動因子が活性のままであれば、治療中止後に症状が再発する可能性がある。さらに、従来の抗炎症剤の長期使用は、局所コルチコステロイドによる皮膚萎縮や全身NSAIDsによる消化管毒性などのよく知られた副作用により制限されることがある。これに対し、PEDに基づく介入はカスケードのより早期の化学層を標的とし、下流の炎症反応を広範に抑制することなく求電子種による増幅を低減する可能性がある。この違いは、PEDが既存の抗炎症療法の直接的な代替ではなく補完的役割を果たしうることを示唆する。

8.3. 抗CGRP療法との比較

エレヌマブ、ガルカネズマブ、フレマネズマブなどの抗CGRPモノクローナル抗体は、CGRPまたはその受容体を阻害することにより第V段階シグナル伝達を標的とし、片頭痛予防において臨床的有用性を確立している。しかし、CGRPは血管調節、消化管運動、組織修復などの生理的プロセスにも関与しているため、全身的なCGRP経路の阻害は感受性の高い患者において機序関連の有害事象を伴う可能性がある。

報告されている薬剤監視シグナルにはレイノー現象、便秘、脱毛、および創傷治癒に関する懸念が含まれている[19]。これに対し、PEDベースの介入はCGRPシグナルを直接阻害することを目的としていない。むしろ、選択的な末梢環境においてTRPA1依存的なCGRP放出を促進する可能性のある上流の求電子性トリガーを低減することが提案されている。原理的には、この上流アプローチは病的な神経原性増幅を抑制しつつ、基

礎的かつ生理学的に有益な CGRP 機能を保持しうる。この区別は、PED を抗 CGRP 療法の全身的代替ではなく、補助的かつ局所的に作用する戦略として検討する際に特に重要である。

8.4. 従来のデオドラント戦略との比較

従来のデオドラントアプローチは、香料によるマスキング、発汗の抑制、または臭気関連細菌代謝の調節を通じて体臭に対処する。これらの戦略は多くの体臭に有効であるが、2-nonenal に関連する加齢臭のように、主要な臭気成分が皮膚表面脂質の非酵素的自己酸化に由来する場合には効果が限定的である可能性がある。2-nonenal は求電子性を有する α, β -不飽和アルデヒドであるため、求核性の減弱戦略はその皮膚表面での持続性を低減する化学的に異なるアプローチを提供する。したがって、PED ベースの製剤は、臭気の知覚をマスキングしたり発汗を抑制したりするのではなく、臭気分子自体を標的とすることで従来のデオドラントを補完しうる。ただし、このアプローチを実用的なデオドラント応用として確立するには、2-nonenal の捕捉、臭気低減、製剤の安定性および皮膚適合性の直接的検証が必要である。

9. 安全性に関する考察

PED ベースの局所または粘膜用製剤の安全性プロファイルは、その化学組成、粒子特性、製剤基剤、濃度および適用部位に依存する。原理的には、PED 組成物は以下の主要な条件を満たす場合に局所的な良好な適合性を支持すると期待される：活性成分が食品添加物グレードの無機鉍物で構成されていること、酸化還元電位 (ORP) で評価される電子供与能を示しつつ反応性中間体を生成しないこと、正常な皮膚バリア機能または粘膜生理を破壊しないこと、レチノイド、日焼け止め、保湿剤およびその他の皮膚科用製剤を含む一般的な局所剤と適合性があること。粘膜用製剤の場合は、pH、浸透圧、線毛クリアランス、局所刺激性、保持時間および上皮バリアの完全性への影響など追加の考慮が必要である。したがって、鉍物ベースの PED 製剤は概念的に良好な安全性プロファイルを有する可能性があるが、皮膚科的または粘膜的環境での実用的使用には、細胞毒性、刺激性、感作性、バリア適合性および反復使用時の耐容性に関する製剤特異的評価が支持されるべきである。

10. 今後の展望と検証可能な予測

e-Flux/PED フレームワークは、生化学的、細胞学的、製剤ベースおよび臨床的アプローチを用いて評価可能な複数の実験的検証可能な予測を生み出す。

今後の研究では、求電子剤の直接的な化学的消去、TRP チャネル活性化の下流での抑制、および臨床症状の改善を区別する必要がある。

11. 結論

e-Flux フレームワークは、多様な皮膚および粘膜疾患が共通の上流層である求電子剤駆動の組織ストレスに収束するという化学中心の視点を提供する。神経原性皮膚炎、レチノイド皮膚炎、加齢に伴う体臭、アレルギー性鼻炎、片頭痛関連の末梢感作などの疾患において、反応性求電子種、特に α, β -不飽和アルデヒドおよび関連するカルボニル化合物は、細胞内求核剤の修飾、TRP チャネルの活性化または感作、神経ペプチドの放出、さらには下流の炎症性または感覚的症状に寄与する可能性がある。本フレームワークにおいて、局所的な Passive Electron Donor (PED) は、下流の神経原性または炎症性シグナル伝達に波及する前の第 III 段階求電子種を標的とする機序的に合理的なアプローチを示す。求核化学を介して病原性求電子中間体を減弱させることで、PED ベースの製剤は従来の抗炎症剤、抗酸化剤、消臭剤、神経ペプチド指向戦略の上流で作用する多標的プラットフォームを提供し得る。重要なのは、このアプローチが既存の治療法を置き換えることを意図するものではなく、多くの現行介入で直接標的とされていない化学的病理層に対処することで補完する点である。抗酸化中心のレドックス制御から求電子性化合物に焦点を当てた化学的減弱へ、下流の抑制から上流の調節へという概念的転換は、治療開発および上皮ストレス応答の広範な理解に影響を与える。加齢に伴う臭気、レチノイド刺激、アレルギー性鼻炎、神経原性皮膚炎、および選択された片頭痛関連表現型が求電子剤感受性フレームワークの下で収束することは、e-Flux モデルの発見的価値を示す。今後の生化学的、細胞学的、製剤基盤および臨床的研究は、PED による求電子剤減弱がこれらの異なるが「化学的に関連する」疾患群において安全かつ効果的な介入へと翻訳可能かを明らかにするために不可欠である。

AI 開示

言語編集およびフォーマットには AI 支援ツールを使用した。すべての科学的 content、理論的枠組み、および結論は著者の単独の成果である。

参考文献

- [1] Esterbauer, H., Schaur, R.J., Zollner, H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radical Biology and Medicine*, 11(1), 81–128, 1991. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(91\)90192-6](https://doi.org/10.1016/0891-5849(91)90192-6)
- [2] Uno, K. Beyond Oxidative Stress: Upstream Control of the ROS–TRP–CGRP Axis Through Nucleophilic Neutralization of Electrophilic Compounds—A Paradigm Shift in Inflammaging. Manuscript submitted, 2026.
- [3] Japanese patent application, pending. Passive Electron Donor Composition for Upstream Control of Electrophilic Flux. Filed May 23, 2026.
- [4] Zhong, H., Yin, H. Role of lipid peroxidation derived 4-hydroxynonenal (4-HNE) in cancer: focusing on mitochondria. *Redox Biology*, 4, 193–199, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.12.011>
- [5] Schaur, R.J., Siems, W., Bresgen, N., Eckl, P.M. 4-Hydroxy-nonenal—A Bioactive Lipid Peroxidation Product. *Biomolecules*, 5(4), 2247–2337, 2015. <https://doi.org/10.3390/biom5042247>
- [6] Hinman, A., Chuang, H.H., Bautista, D.M., Julius, D. TRP channel activation by reversible covalent modification. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(51), 19564–19568, 2006. <https://doi.org/10.1073/pnas.0609598103>
- [7] Benemei, S., Fusi, C., Trevisan, G., Geppetti, P. The TRPA1 channel in migraine mechanism and treatment. *British Journal of Pharmacology*, 171(10), 2552–2567, 2014. <https://doi.org/10.1111/bph.12512>
- [8] Mukherjee, S., Date, A., Patravale, V., Korting, H.C., Roeder, A., Weindl, G. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clinical Interventions in Aging*, 1(4), 327–348, 2006. PMID: 18046911
- [9] Yin, S., Bhatt, D.K., Bhatt, D., et al. Retinoids activate the irritant receptor TRPV1 and produce sensory hypersensitivity. *Journal of Clinical Investigation*, 123(9), 3941–3951, 2013. <https://doi.org/10.1172/JCI66413>
- [10] Haze, S., Gozu, Y., Nakamura, S., Kohno, Y., Sawano, K., Ohta, H., Yamazaki, K. 2-Nonenal newly found in human body odor tends to increase with aging. *Journal of Investigative Dermatology*, 116(4), 520–524, 2001. <https://doi.org/10.1046/j.0022-202x.2001.01287.x>
- [11] Kim, H.M., Kim, J.H., Jeon, J.S., Kim, C.Y. Eggplant Phenolamides: 2-Nonenal Scavenging and Skin Protection Against Aging Odor. *Molecules*, 30(10), 2129, 2025. <https://doi.org/10.3390/molecules30102129>
- [12] Fang, Z., Yi, F., Peng, Y., Zhang, J.J., et al. Inhibition of TRPA1 reduces airway inflammation and hyperresponsiveness in mice with allergic rhinitis. *The FASEB Journal*, 35(5), e21428, 2021. <https://doi.org/10.1096/fj.201902627R>
- [13] Fu, Y., et al. Critical role of sensory neuronal TRPA1 signals in mediating cough hypersensitivity in allergic rhinitis. *European Respiratory Journal*, 64(Suppl 68), PA329, 2024. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2024.PA329>
- [14] Li, J., et al. Role of TRPV1 and TRPA1 in TSLP production in nasal epithelial cells. *International Immunopharmacology*, 131, 111916, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.111916>
- [15] Nassini, R., Materazzi, S., Benemei, S., Geppetti, P. The TRPA1 channel in inflammatory and neuropathic pain and migraine. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, 167, 1–43, 2014. https://doi.org/10.1007/112_2014_18

- [16] Kremeyer, B., Lopera, F., Cox, J.J., et al. A gain-of-function mutation in TRPA1 causes familial episodic pain syndrome. *Neuron*, 66(5), 671–680, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.04.030>
- [17] Kowalska, M., Predecki, M., Kapelusiak-Pielok, M., et al. Analysis of Genetic Variants in SCN1A, SCN2A, KCNK18, TRPA1 and STX1A as a Possible Marker of Migraine. *Current Genomics*, 21(3), 224–236, 2020. <https://doi.org/10.2174/1389202921666200415181222>
- [18] Angus-Leppan, H., Guiloff, R.J., Benson, K., Burn, D.J. Familial limb pain and migraine: 8-year follow-up of four generations. *Cephalalgia*, 36(11), 1086–1093, 2016. <https://doi.org/10.1177/0333102415620906>
- [19] Sun, W., Li, H., Xia, Q., Chen, L., Liu, N., Pang, X. Adverse event reporting of four anti-Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for migraine prevention: a real-world study based on the FDA adverse event reporting system. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1257282, 2024. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1257282>