

S10-2 講演中止

痒みのメカニズムに基づいた止痒薬の開発 Developmet of drugs based on the mechanisms of itch

高森 建二¹ (¹順天堂大学浦安病院)

痒みにはC 繊維の活性化により生じる末梢性の痒みとオピオイド系の関与する中枢系の痒みがある。従来、止痒薬の開発は肥満細胞とヒスタミン(H)を対象として開発されてきた。第1世代抗H薬はH1Rに対する拮抗作用が主体であり、第2世代抗H薬は抗H作用の他に肥満細胞膜安定化作用、好酸球遊走阻止作用、サブスタンスP(SP)遊離抑制作用など多様な機能を有している。しかし、これらの薬剤は末梢性機序により生じた痒みにしか効果を発揮し得ない。本シンポジウムでは抗H薬が効果を発揮し得ない痒み対策について考察し、今後の止痒薬開発の展望を考えてみたい。

1) 乾皮症、アトピー性皮膚炎に代表されるドライスキンの痒みは抗H薬に抵抗性を示す。本症では神経線維が角層直下まで侵入してきており、そのためバリア機能低下した角層を介して神経線維が外部から直接刺激される事がその理由と考えられる。ドライスキンにおける表皮内神経線維侵入に関与しているのがNGF、amphilegurinである。これらをそれぞれの抗体を用いて制御する事により、或いは神経忌避作用を有するsemaphorinを誘導させることによりドライスキンの痒みの制御が可能となる。

2) 神経ペプチドのSPは肥満細胞やケラチノサイトに作用して種々のサイトカインの放出を誘導し、神経原性炎症を惹起して痒みを誘発する。SPの放出抑制、分解酵素の誘導、NK1Rへの結合阻害などがSPによる痒み対策をなす。

3) 胆汁性肝硬変や腎透析の痒みにはオピオイド系が関与している。

本シンポジウムでは今後の止痒薬の開発について痒みのメカニズムに基づいて展望してみたい。