

**Establishment of method for preclinical assessment of antipruritic agents and elucidation of histamine-independent mechanisms of itch**

倉石 泰 (Yasushi KURAIISHI)

富山大学大学院医学薬学研究部応用薬理学研究室 (Laboratory of Applied Pharmacology, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama)

痒みの発生機構の解明と新規鎮痒薬の開発はそう痒性疾患患者のクオリティ・オブ・ライフ向上のために重要な課題である。これらの課題の解決のためには、実験動物を用いた痒み研究法と鎮痒薬薬効評価法の確立が必須である。痒みはヒトに掻きたいとの衝動を引き起こす。ところが、最もよく知られた痒み因子 **histamine** をマウスやイヌの皮膚に投与しても掻き動作が引き起こされない、また関節炎ラットの掻き動作が慢性痛の指標となると報告され、動物では掻き動作が痒みの指標となるか否かは明確でなかった。そこで、複数の起痒物質と発痛物質をマウスの吻側背部に投与して引き起こされる行動を比較観察し、後肢による掻き動作は起痒物質でのみ引き起こされ発痛物質では生じないことを示し、動物実験でも掻き動作が痒みの指標となる可能性を明らかにした。なお、ヒトや霊長類は心理的ストレスが掻き動作を引き起こすともあるので、齧歯類などの掻き動作が全て痒み反応であるとは限らない。そこで、様々なそう痒性疾患の患者の痒みがオピオイド拮抗薬で抑制されるとの報告に着目し、マウスの掻き動作に及ぼすオピオイド拮抗薬の影響を調べた。その結果、起痒物質の皮内注射による掻き動作に加え、種々のそう痒症のマウスモデルの掻き動作がオピオイド拮抗薬で抑制されること、およびオピオイド拮抗薬が脳内の  $\mu$  オピオイド受容体を遮断することにより掻き動作を抑制することを明らかにした。これらの結果は、掻き動作が痒み反応であるとの確認にオピオイド拮抗薬が有用であることを示す。

痒みは、マスト細胞から放出される **histamine** が重要な役割を果たすと考えられ、痒みに対して  $H_1$  ヒスタミン受容体遮断薬が先ず処方される。また、 $H_1$  ヒスタミン受容体遮断薬で抑制できない痒みを難治性そう痒と呼ぶ。マウスは **histamine** の皮内注射でほとんど掻き動作を示さない系統もある。そこで、種々の系統のマウスの **histamine** に対する反応性を調べ、ICR 系マウスが再現性よく **histamine** に反応して掻き動作を示すことを見出し、この系統のマウスを主に用いてヒスタミン非依存性の痒みについて研究した。その結果、マスト細胞の脱顆粒により **histamine** と共に放出される **tryptase** が強力な痒み因子であり  $PAR_2$  受容体を介して痒みを生じることを明らかにした。皮膚内の  $PAR_2$  受容体の刺激はヒスタミン非依存性に痒みを生じ、**tryptase** と **histamine** による痒みシグナルは異なった脊髄後角ニューロンに入力することも明らかにした。慢性アレルギー性皮膚炎の痒みには **tryptase** による  $PAR_2$  受容体刺激が重要な役割を果たすことも明らかにしたが、これがアトピー性皮膚炎などの痒みが抗ヒスタミン薬に抵抗する原因の一つと考えられる。

ヒトの皮膚に投与すると **histamine** よりも強い痒みを生じる **substance P** は、表皮ケラチノサイトの  $NK_1$  タキキニン受容体に結合して **leukotriene B<sub>4</sub>** や **NO** を産生することにより掻き動作を生じることを明らかにした。また、ケラチノサイトが産生・放出する **thromboxane A<sub>2</sub>** や **sphingosylphosphorylcholine**, **nociceptin** も痒み因子として作用することを明らかにした。表皮ケラチノサイトが痒みの発生と増大に重要な役割を果たしていると考えられる。

アレルギー反応は痒みを伴うことが多い。アレルギー性結膜炎は **IgE** とマスト細胞が重要な役割を果たすが、そのマウスモデルの掻き動作には **histamine** に加えマスト細胞が産生する **leukotriene B<sub>4</sub>** も関与することを明らかにした。一方、蚊アレルギーなど皮膚のアレルギー性の痒みは **IgE** よりも **IgG** の関与が大きい。蚊アレルギーの繰り返し暴露で血清中 **IgG1** と **CD4** 陽性 T 細胞の皮膚内浸潤が増加した。この感作状態で蚊アレルギーの暴露は **CD4** 陽性 T 細胞から **granzyme A** を遊離させ、これが  $PAR_2$  受容体の刺激を刺激して掻き動作を引き起こすと考えられる。

以上の研究成果は、動物実験における痒みと鎮痒薬の薬効評価系を確立し、痒みが様々な機序で起こることを明らかにした。ケラチノサイトと **leukotriene B<sub>4</sub>**,  $PAR_2$  受容体が難治性そう痒抑制薬開発の標的となることが示唆される。