

「痛い」と「かゆい」、どちらが耐えられる？ 患者のQOL向上に欠かせない 「痛み」、「痒み」、「痺れ」を研究



薬学博士 倉石 泰 教授

富山大学 大学院医学薬学研究部

研究室紹介

応用薬理学研究室

世界的でも珍しい 「痒み」の研究

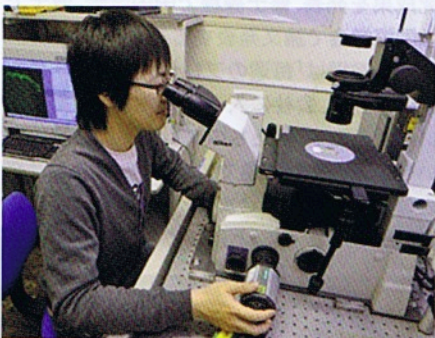
「痛み」を和らげる。「痒み(かゆみ)」を抑える。「痺れ(しびれ)」を取る。

命に直結しないことから重要性の認識が低く、「痒み」の研究をしている研究者は世界的にみても少数派だ。富山大学の倉石教授はその一人。研究テーマは以下のとおり。

- 痛みと痒みの動物モデルの開発
- 痛みと痒みの発症/伝達/調節メカニズムの解明
- 「痛みと鎮痛薬」と「痒みと鎮痒薬」の薬理作用の解析

中でも痒みの研究は、世界的に見てもユニークな研究といえる。倉石教授は「痛みの研究していたのですが、医学部の教授が研究のために世界中から集めておられたポーフラを譲り受けることになり、そこから蚊の痒みの研究を始めました」という。

痒みといっても、蚊に刺されたり、乾燥する冬場に肌が痒くなるのは誰にでもあること。通常なら掻くことで痒みをとることができるが、深刻な痒みもある。



その代表格はアトピー性皮膚炎だ。

痒みは、マスト細胞やケラチノサイトから放出されるヒスタミン、トリプテース、ロイコトリエン(LTB4)などによって引き起こされる。アトピー性皮膚炎の患者は、お風呂に入ったり、布団に入ると途端に痒くなるという。体が温まったり、ストレスから開放されたり、布団などの繊維に触れることも関係しているようだ。しかもきまって痒くなるのは夜のため睡眠にも影響を与える。

アトピー性皮膚炎はとにかく痒く、痒いところを掻くと皮膚が刺激されてさらに痒くなるという悪循環に陥る。掻くことでさらに炎症を悪化させていくのである。

とくに小児は我慢ができず、血が出るまで皮膚を掻き壊してしまうほど。とても可哀想な症状だが、これまでは痒みの本質が解明されてこなかった。しかも従来の研究は、動物による評価法がなかったためヒトで行われ、感覚に頼るため個人の主観が入り正確な痒みの研究とはいえなかった。



大学院生(博士課程)が 痒みの因子を発見

倉石教授は「どうして痒みが出るのか知りたくて研究しています。実験することが。どれも新しいことばかりです。予想もつかなかった事実が見つっています。我々が開発したNCマウスの実験が良い結果をもたらしているのです」という。

研究室ではマウスを実験に使い、マウスの痒み掻き動作を指標にしてヒスタミン以外の内因性の痒みを実験している。この実験から研究室では痒みの発生機序を解明した。従来の定説とは異なり皮膚の大部分を占めるケラチノサイトが痒みの発生に重要な役割を果たしていることを明かにしたのである。

アラキドン酸からロイコトリエン(LT)、プロスタグランジン(PG)、トロンボキサンなどの生理活性物質が合成される。ロイコトリエン(LT)は、細胞膜表面の受容体と結合して細胞感染に対する防御に重要な働きをしている。その反面、ロイコトリエンLTB4はアトピー性皮膚炎の発症に関与していることを明らかにしたのである。

「ある日、博士課程の大学院生が痒みに関与している因子があるようですと報告にきました。それがLTB4でした」と倉石教授。内因性のリガンドで脳や脊髄に内在するペプチド「ノシセプチン」が起痒物質のひとつであることも明らかにした。またLTB4受容体拮

抗薬がノシセブチン誘発掻き動作を抑制したため、ノシセブチンの掻き動作惹起動作にもLTB4が関与していることを明らかにした。

アトピー性皮膚炎モデルマウス(NCマウス)を使った実験で、ケラチノサイトが産生する一酸化窒素(NO)が痒みの増強因子であることも掴んだ。

次々と痒みのシステムを解明する倉石教授の研究室。世界中で拡大するアレルギー疾患。また成年アトピーの登場と研究のテーマには限りがない。

倉石先生の研究室には、自身がアトピーを経験してきた学生がいる。自分の経験からアトピー性皮膚炎を解明したいという学生が研究室を希望するという。患者にとって痒みは深刻な悩みなのである。当然、研究を新薬につなごうとする製薬会社との共同研究も進められている。

***** 痒みや痛み、痺れで苦しむ 患者さんを救う研究 *****

痒みの原因の中にはまだ解明されないものが多い。治療薬として投与された医薬品に起因するが、痒みの機序が解明されない痒みもある。手術に使用するモルヒネは痛みを抑えるが副作用に痒みがある。

患者さんの中には「痛いのは我慢できます。でも痒いのは我慢できないので何とかしてほしい」と訴える患者さんもいるという。人の手でコントロールできない痒み、耐え難い痒みが存在するが、まだ痒みの情報伝達経路は解明されていない。肝機能障害や血液透析患者にも痒みがあることが知られている。

医薬品でも抗がん剤では、痺れ(しびれ)が問題という。抗がん剤の多くは吐き気や倦怠感を出現させる副作用がある。しかも患者さんは抗がん剤の服用は鉛を飲むような感覚という。そのうえ痺れの副作用が加わるのである。患者のQOL向上には痺れの解明も頑張らなければならない。

痺れは末梢神経障害によるもので、タキサン系製剤(一般名/パクリタキセル、ドセタキ



セル)、ピンカルカイド製剤(一般名/硫酸ピンクリスチン)、プラチナ(白金)製剤(一般名/シスプラスチン、オキサリプラチン)、サリドマイドなど副作用が出やすい薬剤といわれる。

正座したときに痺れがくるとピンピン、ジンジンとした感覚に襲われるが、それが何もしないのに続くのである。しかも皮膚の表面に布や紙が1枚張り付いた異常感覚も加わる。あまり強い痺れが出ると抗がん剤の投与を中断しなければならない。痺れといっても軽視できないのである。白金化合物や植物アルカロイドがDNAに影響を与え、末梢神経系に障害を与えていると考えられている。抗がん剤については「痛み」も課題だ。

倉石教授は、この抗がん剤による「痺れ」と「痛み」にも挑戦している。

***** 自由な発想で実施した実験から 新しい発見が生まれた *****

研究室では、蚊による刺されや乾燥肌による「痒み」、癌性疼痛、帯状疱疹の研究も進めるなど研究範囲は広い。とくに皮膚がんに関する癌性疼痛の研究では、がんの痛みを抑制することでがん細胞の増殖、移動(転移)も抑制するという成果を収めている。痛みを抑

制するとNK細胞の活性が活発になり、患者の痛みに対するストレスも抑えて治そうという意欲も高まるようだ。

「予想できることではなく、学生には自由な発想を持つように指導しています。大学院生の痒みに関与する因子の発見もそんなところから生まれました。ディスカッションの中で面白そうなことが出てくれば興味を膨らませていきます。自分で進んで実験するというトレーニングになり、そんな経験から学生たちは企業の研究職を狙います。就職は大学入試までの学力勝負ではなく面接重視ですから、プレゼン能力をつけるように指導しています」と教授。

この記事を読んで「かゆみ」を感じた人もいるだろう。身近な「痒み」だが、痒みが深刻な悩みという人を救う研究。注目したい。

