

## | プレスリリース

2014.04.24

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構

### 抗搔痒作用の神経科学的メカニズムの解明

#### 研究成果のポイント

1. 痒みの緩和に機能する神経（B5-I ニューロン）を発見しました。
2. B5-I ニューロンは、内因性オピオイドのダイノルフィンを分泌します。
3. メントール、痛みなどの刺激が加わると脊髄からダイノルフィンが再分泌されて痒みを抑えます。
4. このことから、痒いときに引っ掻いたり患部を冷やしたりハッカの成分（メントール）を塗布することで痒みが緩和する理由も説明できるようになりました。

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構の長瀬博教授は、米国ピッツバーグ大学の Sarah E. Ross 教授らとの共同研究により、“痒み”のメカニズムを解明することに成功しました。

今まで知られていなかった痒みの伝達に関与する神経（B5-I ニューロン）を発見すると同時に、内因性オピオイドのダイノルフィンが痒みを阻害する神経伝達物質であることを突き止めたものです。

本研究においては、長瀬教授が東レ株式会社所属時に開発したナルフラフィンが痒みのメカニズム解明に大きな貢献をしました。

この成果は、4月10日付で米国オンライン科学誌「Neuron」の In Press コーナーに掲載されました。掲載雑誌は5月14日号の予定です。

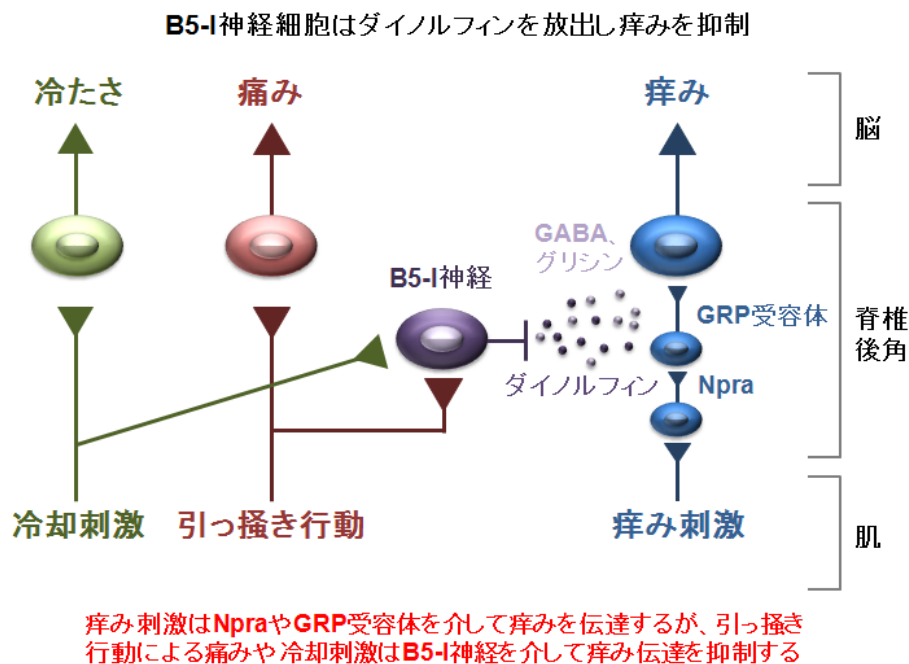
#### 研究の背景

有史以来、人類はモルヒネを強力な鎮痛薬として利用してきましたが、重篤な薬物依存性（副作用）のため、長年その使用は制限されてきました。長瀬教授は東レ在職中に、オピオイド<sup>(1)</sup>から薬物依存性を分離するための懸案の方法を開発し、世界で初めて、経口止痒薬ナルフラフィン塩酸塩（商品名レミッチカプセル）<sup>(2)</sup>を上市することに成功しました。レミッチの出現によって、“痒み”が初めて“病気”として認められるようになったのです。

それ以前には、例えば、痒みを抑えるためにトイレ掃除用の毛先の硬いブラシや剣山で皮膚を掻いている患者もいたようですが、そのような夜も眠れないほどの痒みも病気として認められず、患者はただ我慢を強いられてきました。レミッチ発売以降は、このような患者達も治療対象として認められ、投薬による治療が可能となりました。

## 研究の概要

近年まで、“痒み”は“痛み”が軽くなると発現する、と思われていました。しかし今回、Ross 教授らとの共同研究で、今まで知られていなかった痒みの伝達に關与する神経（B5-I ニューロン）を発見しました。また、内因性オピオイドのダイノルフィンが痒みを阻害する神経伝達物質であることを突き止めました。この結果、痒いときに引っ掻く（＝痛みを与える）行動や患部の冷却、ハッカの成分（メントール）等が痒みを軽減する理由も説明できるようになりました（下図参照）。



通常は、ダイノルフィンという痒み抑制物質が分泌されることで痒みを抑えています。体に異常があるとダイノルフィンの分泌が抑制され、激しい痒みが発現します。またこの時、痛みや冷却による刺激を与えると、脊髄からダイノルフィンが再分泌されて痒みを抑えるようになります。ダイノルフィンはナルフラフィンと同じオピオイド受容体に作用することが知られていましたが、ナルフラフィンを脊髄に投与すると劇的に痒みを抑えられることが今回の研究で明らかとなりました。この新たな知見は、痒みの機序の解明において重要な一端を担うこととなりました。

近年、痛みと同様に重篤な痒みは、軽減せずにそのまま放置しておくとうつ病や生存率の低下に繋がるという報告もされています。強力な止痒薬の開発と痒みのメカニズム解明に貢献した長瀬教授は、「痒みは痛みと同様、体の危険信号であり、病気の治療に繋がる重要な手掛かりであるが、我慢できない痒みはさらに重篤な病気に繋がる可能性が高いので治療する必要がある」と訴えています。



長瀬 博 教授

### 用語解説

- (1) オピオイド：アヘンから抽出される鎮痛作用のある薬物。モルヒネなどを含みます。
- (2) ナルフラフィン塩酸塩：2009年に商品名「レミッチカプセル」として発売。腎透析患者の抗ヒスタミン薬などの既存薬が無効なかゆみに対する有効性が確認されています。当時、100社以上との開発競争に勝利して世に出したレミッチは、医療業界において大きなインパクトを与えました。



レミッチ<sup>®</sup>カプセル 2.5  $\mu$ g

(開発：東レ株式会社・販売：鳥居薬品株式会社)

### 掲載論文

Dynorphin Acts as a Neuromodulator to Inhibit Itch in the Dorsal Horn of the Spinal Cord論文題名（和訳）：ダイノルフィン は 脊 髄 後 角 に お い て 抗 掻 痒 の た め の 神 経 修 飾 物 質 と し て 機 能 す る

著者：A. P. Kardon, E. Polgár, J. Hachisuka, L. M. Snyder, D. Cameron, S. Savage, X. Cai, S. Karnup, C. R. Fan, G. M. Hemenway, C. S. Bernard, E. S. Schwartz, H. Nagase（長瀬博）, C. Schwarzer, M. Watanabe, T. Furuta, T. Kaneko, H. R. Koerber, A. J. Todd, S. E. Ross,

掲載誌 *Neuron*, 2014, in press. (Available online 10 April 2014:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2014.02.046>)

### 問合わせ先

筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 長瀬 博 教授

E-mail: wpi-iiis-alliance@ml.cc.tsukuba.ac.jp

Tel: 029-853-5857