

— 平成 15 年度 岐阜薬科大学特別研究費 (一般) —

オピオイドによる搔痒調節機構の解析とその臨床応用

稲垣直樹

1. 緒言

搔痒は皮膚と粘膜で知覚される感覚であり、搔破行動を誘発する。皮膚や粘膜に生じるアレルギー疾患の多くは搔痒を伴い、誘発される搔破行動によって炎症が増強する。アトピー性皮膚炎はとくに強い搔痒を伴い、激しい搔破行動が繰り返し誘発されて慢性的な皮膚病変が形成される。搔痒を伴う疾患では搔破によって悪化した病変部にさらに強い搔痒を生じるという悪循環が存在する。また、搔痒は患者の訴えの主要な部分を占め、患者 QOL を著しく損なう。したがって、搔痒を制御することは皮膚や粘膜に生じるアレルギー疾患の増悪を阻止し、患者 QOL の改善に寄与する。ヒスタミンは搔痒誘発に関与し、抗ヒスタミン薬がしばしば搔痒治療に使用されるが、アトピー性皮膚炎などの強い搔痒には十分な効果を発揮しない。一方、オピオイドは強力な鎮痛作用をもち、疼痛治療に不可欠の薬物であるが、しばしば搔痒を誘発する。また、肝疾患に伴って出現する搔痒に対してオピオイド拮抗薬が奏功することも経験されている。したがって、搔痒の感覚あるいは搔破行動の発現に関わる神経機構に対してオピオイドが調節的に作用するものと推定される。

本研究では高頻度の搔破行動が観察されるマウスの IgE 依存性受身皮膚アナフィラキシー (PCA) および dinitrofluorobenzene (DNFB) 反復塗布によるマウスアトピー性皮膚炎モデルを用い、オピオイドおよびオピオイド拮抗薬のアレルギー性炎症および搔破行動に及ぼす影響を検討した。

2. 実験方法

ICR マウス頸背部皮内にマウス抗 dinitrophenyl (DNP) monoclonal IgE を注射して感作し、24 時間後に DNP 基を結合したウシ血清アルブミンを静脈内注射して PCA を誘発した。除毛した BALB/c マウスの腹部に dinitrofluorobenzene (DNFB) アセトン溶液を塗布して感作し、1 週間後から、除毛した頸背部皮膚に、週 2 回、計 9 回、DNFB アセトン溶液を塗布して皮膚炎を誘発した。

また、BALB/c マウスあるいは ICR マウスの頸背部に刺激物質を皮内注射して皮膚反応を誘発した。アレルギー反応および刺激物質注射に伴って誘発されたマウス後肢による搔破行動は、自動測定装置 MicroAct (ニューロサイエンス)^{1,2} を用いて記録、解析した。検討には μ オピオイド受容体作動薬 morphine、 μ オピオイド受容体拮抗薬 naloxone および naltrexone、および κ オピオイド受容体作動薬 U-50488 を用いた。

3. 結果

morphine の影響: ICR マウスの PCA に伴って出現する搔破行動は、1 mg/kg の morphine の誘発 20 分前の腹腔内投与によって増加する傾向を示したが、20 mg/kg では抑制がみられた。また、DNFB 反復塗布による皮膚炎に伴って出現する搔破行動は、0.1 および 1 mg/kg の morphine の誘発 15 分前の静脈内投与によって増加したが、10 mg/kg では抑制の傾向がみられた。

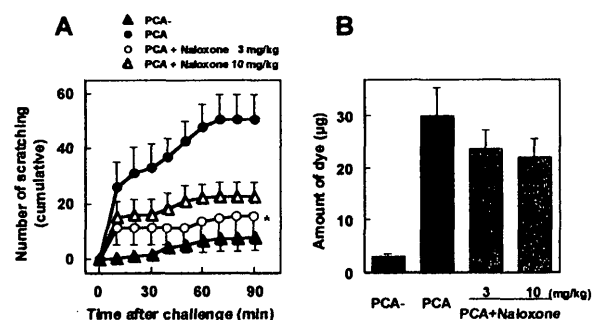


Fig. 1
Effects of naloxone on scratching behavior caused by PCA in ICR mice
Naloxone was administered ip 20 min before challenge. Each value represents the mean \pm SEM for 6 mice. A: number of scratch (cumulative), B: vascular permeability increase. * $p < 0.05$

naloxone および naltrexone の影響: PCA に伴って出現する搔破行動は 3 および 10 mg/kg の naloxone によって明らかに抑制されたが、血管透過性亢進は有意な抑制はみられなかった (Fig. 1)。DNFB 反復塗布による搔破行動は 1-10 mg/kg の naltrexone によって用量依存的に

抑制され、10 mg/kg では抑制はほぼ完全であった (Fig. 2)。また、これらの拮抗薬はヒスタミンによる ICR マウスの搔破行動およびコンパウンド 48/80 による搔破行動に対しても抑制作用を示した。

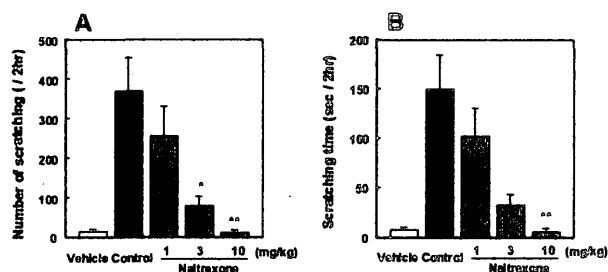


Fig. 2

Effects of naltrexone on scratching behavior caused by DNFB application in BALB/c mice

Naltrexone was administered iv 15 min before each DNFB application. Each value represents the mean + S.E.M. for 7 or 8 mice. A: number of scratch, B: scratching time. $^{\circ}p < 0.05$, $^{\circ\circ}p < 0.01$

U-50488 の影響: κ オピオイド受容体作動薬 U-50488 は 0.1 mg/kg の用量では DNFB 反復塗布による搔破行動に影響を及ぼさなかったが、1 および 10 mg/kg では有意な抑制効果を示した。また、コンパウンド 48/80 によって誘発した BALB/c マウスの搔破行動も 10 mg/kg の U-50488 によって有意に抑制された。

4. 考察

本研究では μ オピオイド受容体拮抗薬および κ オピオイド受容体作動薬がアレルギー反応に伴って誘発される搔破行動のみならず、刺激物質皮内注射による搔破行動に対しても強い抑制作用を示すことを確認した。したがって、搔破行動の発現、すなわち掻痒の発現が内因性オピオイドにより、 μ オピオイド受容体を介して促進的に、 κ オピオイド受容体を介して抑制的に制御される可能性を示唆する。また、異なった刺激によって誘発される搔破行動に対して類似の抑制作用が認められたことから、搔痒発現に関わる共通の神経経路が内因性オピオイドによって制御されるものと推定される。

μ オピオイド受容体拮抗薬による搔破行動抑制作用を裏付けるため、 μ オピオイド受容体作動薬 morphine の影響も検討した。morphine の脳室内投与では搔破行動の出現が確認されている。³ 今回の末梢投与の成績では、1 mg/kg 前後の用量では搔破行動の発現増強がみられたが、10-20 mg/kg では逆に抑制される傾向が認められた。morphine は用量によっては脊髄興奮を誘発し、また、行動量を増加することが知られている。実際に 10-20 mg/kg では典型的な挙尾反応が出現し、行動の増加が観察されることから、中枢神経系の興奮が搔痒発現の神経経路に何らかの影響を及ぼし、搔破行動発現を抑制したものと推定さ

れる。したがって、低用量の morphine の搔破行動増強作用から、 μ オピオイド受容体拮抗薬の成績が裏付けられたと考えられる。

搔痒が知覚される病変部では激しい搔破によっても顕著な疼痛は知覚されない傾向にある。また、搔破によって心地よい感覚がもたらされることも経験される。したがって、搔痒は搔破行動を誘発するための感覚として生体に備わったものと考えられ、搔破行動を効果的に発現させるため、同時に疼痛の感覚を抑制し、さらに確実に搔破行動を実行させるために心地よい感覚をも備えたと推定される。 μ オピオイド受容体が疼痛の緩和に役割を演じるのみならず、搔痒の誘発あるいは増強にも関わると考えられることから、疼痛と搔痒の感覚のバランス調節に内因性オピオイドが役割を演じる可能性が推定される。また、 κ オピオイド受容体は μ オピオイド受容体による疼痛および搔痒の制御を調節する役割を演じる可能性が考えられる。⁴

内因性オピオイドの疼痛と搔痒の感覚のバランス調節における役割については検討すべき点が多いが、搔痒の感覚を強め、同時に疼痛の感覚を抑制することによって搔破行動を円滑に発現させる役割を担うと考えることができる。搔痒の生理的な意義は経皮的に侵入する異物を掻きおとすことにあるとされてきたが、搔破行動の発現を介して局所の免疫応答を増強し、異物排除を促して生体を守ることであると考える方が合理的である。したがって、オピオイドは搔破行動を促すことによって局所免疫応答を高める生体防御因子のひとつと位置付けることもできると考えられる。

現在、 κ オピオイド受容体拮抗薬の影響、 δ オピオイド受容体の役割および疼痛と搔痒の関係について検討を継続している。疼痛と搔痒のバランスにおける内因性オピオイドの役割の解明は新しい搔痒治療薬の創製に寄与するものと思われる。

5. 参考文献

- 1) N. Inagaki, K. Igeta, J.F. Kim, M. Nagao, N. Shiraishi, N. Nakamura and H. Nagai, *Eur. J. Pharmacol.*, **448**, 175 (2002).
- 2) N. Inagaki, K. Igeta, N. Shiraishi, J.F. Kim, M. Nagao, N. Nakamura and H. Nagai, *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.*, **16**, 163 (2003).
- 3) Y. Kuraishi, T. Yamaguchi and T. Miyamoto, *J. Biomed. Sci.*, **7**, 248, (2000).
- 4) H. Umeuchi, Y. Togashi, T. Honda, K. Nakao, K. Okano, T. Tanaka and H. Nagase, *Eur. J. Pharmacol.*, **477**, 29 (2003).