

正確な専門知識を 「脳の引き出し」に

～薬学生へのメッセージ～

私は、1992年に京都大学薬学部から富山医科薬科大学（現・富山大学）和漢薬研究所に教授として赴任し、96年に薬学部へ異動、2014年に富山大学を定年退職しました。大学院博士

課程の後半から定年までの約39年間、「痛み」と鎮痛薬の薬理を研究テーマとしてきましたが、富山大在任中の22年弱の間は「痒み」も研究テーマの一つとしてきました。

「痒み」も研究テーマの柱に

そう痒性疾患は、H₁ヒスタミン受容体遮断薬で抑制される抗ヒスタミン薬感受性そう痒と、抑制されにくい難治性そう痒に分類されますが、難治性そう痒の基礎研究が最近盛んになってきました。しかし、90年代中頃までは痒みの基礎研究はほとんど行われていませんでした。

私が痒みの研究を始めたきっかけは、ある製薬企業から薬物の鎮痒効果の有無の評価を依頼されたことでした。文献を検索しましたが鎮痒薬の薬効評価に利用できる動物実験の報告は見つかりませんでした。学生時代に薬理学の講義で、痒みにはH₁ヒスタミン受容体遮断薬が使用され、morphineやtubocurarineがマスト細胞からヒスタミンを放出させ蕁麻疹の痒みが生じることを教わっていました。ヒトは痒いとき掻きたい衝動に駆られますので、皮膚のマスト細胞を脱顆粒させて動物に掻き動作が誘発できれば、動物の行動実験で鎮痒効果の評

価が可能になると考えました。

そこで、マスト細胞を脱顆粒させるcompound 48/80とsubstance Pをマウスの皮膚に投与すると投与部位を後肢で引っ掻く動作を観察することができました。ところが、意外にもhistamineでは掻き動作が引き起こされませんでした。この結果は、「マスト細胞から放出されるhistamineが痒みの主な原因である」との常識（教科書の内容）とは異なるもので、常識とは異なる反応の観察が痒み研究をスタートさせた動機でした。

痒み因子として最もよく知られるhistamineが痒み反応を起こさない動物を用いた痒みの実験結果は、ヒトの

強力な鎮痛薬morphineは注射局所に蕁麻疹と痒みを生じますが、この作用にはμ-オピオイド受容体は関与しません。他方、morphineをヒトの髄



富山大学 名誉教授 倉石 泰

腔内あるいは硬膜外注射すると高い頻度で痒みが生じ、この痒みはオピオイド拮抗薬で抑制されます。私たちは、morphineをマウスの腹腔内あるいは大槽内に注射して掻き動作が誘発されることと、この反応がオピオイド拮抗薬で抑制されることを示しました。μ-オピオイド受容体の刺激による中枢性の痒みもhistamine非依存性の痒みです。痒みの評価とhistamine非依存性の痒みに有効な鎮痒薬の薬効評価が動物実験で可能になったことで、製薬企業

による難治性そう痒に有効な新たな鎮痒薬の開発が容易になりました。

例えば、κ-オピオイド受容体作用薬の鎮痛薬としての開発が壁に突き当たっていた東レ株式会社が、私たちの報告をきっかけにκ-オピオイド受容体作用薬が難治性そう痒に有効である可能性を動物実験で確かめて臨床試験を進め、血液透析患者の痒みに有効な初めての鎮痒薬nalfurafine（写真）を09年に世に送り出しました。

痒みは皮膚の表層に局限して起こる感覚です。表皮内と表皮直下の真皮内に分布する神経が痒み刺激の受容器だと考えられています。したがって、substance Pが表皮ケラチノサイトから痒み因子を放出させて痒みを起こすとの研究結果から、痒みにおける表皮ケラチノサイトの役割に注目して研究を進めました。

その結果、表皮ケラチノサイトはleukotriene B₄に加えthromboxane A₂、nociceptin、nitric oxideなど多様な痒み因子を産生・放出することを明らかにし、痒みにおける表皮ケラチノサイトの重要性を示すことができました。主に表皮ケラチノサイトに作用する新たな鎮痒薬が日本の製薬企業から生まれつつあります。

学生時代は耳と目を通してたくさんの専門知識を学びますが、取り出せる状態

で「脳の引き出し」に専門知識を入れることは非常に重要なことです。実験科学である薬理学は、実験結果に基づき薬物の作用を説明しています。したがって、実験結果の誤った解釈による説明や、的確な証明がなされていないために曖昧な説明も多々あります。将来、臨床現場などで学んだ内容とは異なる事例に遭遇した場合、そこには新たな治療薬や治療法のきっかけが隠されているかもしれません。そのような遭遇のチャンスを増やすためにも学生時代は、正確な専門知識を「脳の引き出し」に入れて下さい。

将来のチャンスに備えた学習を

新たな鎮痒薬開発に発展

腔内あるいは硬膜外注射すると高い頻度で痒みが生じ、この痒みはオピオイド拮抗薬で抑制されます。

私たちは、morphineをマウスの腹腔内あるいは大槽内に注射して掻き動作が誘発されることと、この反応がオピオイド拮抗薬で抑制されることを示しました。μ-オピオイド受容体の刺激による中枢性の痒みもhistamine非依存性の痒みです。

痒みの評価とhistamine非依存性の痒みに有効な鎮痒薬の薬効評価が動物実験で可能になったことで、製薬企業



日本で開発された難治性そう痒治療薬nalfurafine

ただ分厚いだけじゃない！

業界初の「演習型過去問解説書」。
3冊そろって発売中!!

好評発売中の99回に続いて
97回・98回もリニューアル。

国試の合否を分けた問題に付いてる「差がつく」マークを97回・98回にも新たに掲載!

差がつく



薬剤師国家試験対策予備校 メディセレスクール

Medisere SCHOOL

http://www.medisere.co.jp



http://www.facebook.com/medisere



http://twitter.com/Medisere

大阪校 〒530-0014 大阪府大阪市北区鶴野町1-9梅田ゲートタワー12F TEL 06・6371・7711
東京校 〒169-0075 東京都新宿区高田馬場4-9-9早稲田13時ホール4F TEL 03・6908・7783

名古屋校 〒450-0002 愛知県名古屋市中村区名駅2-41-5 CK20名駅ビル2F TEL 052・581・5667
神戸校 〒651-0086 兵庫県神戸市中央区磯上通6-1-9 神戸MKビル3F TEL 078・231・7716