

京都大学	博士 (医 学)	氏 名	福 岡 美 友 紀
論文題目	Mechanically-evoked itch in humans (ヒトにおける機械刺激による痒み)		
<p>((論文内容の要旨)</p> <p>痒みとは搔きたいという欲望を生じる感覚であると一般的には定義される。かつて長い間、痒みは痛みの弱いものであるとする「強度仮説」が信じられていた。しかし、ヒスタミンに反応するが機械刺激に反応しない C 神経や脊髄視床路ニューロンの発見を契機にして、痒み特異的な神経経路の存在を示唆する「特異仮説」が提唱されるようになり、痒み研究は新たな時代を迎えた。その後の痒み研究には特異仮説を支持するものも否定するものもあるが、いずれにせよ、ヒト対象では主にヒスタミンや cowhage の棘、電気刺激、セロトニンなどを痒み刺激として用いる研究が行われてきている。しかし、それらは痒みと同時に痛みを生じることが知られ、厳密に痒みと痛みを切り離した実験が困難であった。</p> <p>本研究では、健常被験者において痛みを混じらない純粋で強い痒みを生じる機械刺激法を開発し、それにより生じる痒みの特性を精査するとともに、その痒みを伝える神経経路を考察した。この機械刺激法は、皮膚表面に接触することなく軟毛を振動させる方法であるが、それによる痒みを、顔面と前腕で比較するとともに、旧来のヒスタミン刺激法とも比較した。その結果、顔面にこの機械刺激を与えると、紅斑や膨疹を伴わず抗ヒスタミン薬では抑制されない強い痒みが生じた。また、機械刺激による痒みは、crawling (虫のはうような) や tickling (くすぐったい) と表現する被験者はいても、ヒスタミンの痒みのような burning (やけるような) や stinging (刺すような) などの痛みに関連する表現をする者はいなかった。刺激を 10 分間継続した場合は、機械刺激では 10 秒以内に痒みは最大となり、その後徐々に減衰し 10 分後には痒みが消失したが、ヒスタミン刺激では、痒みは 10 分間ほぼ減衰しなかった。一方、機械刺激を 90 秒間与えたところ、その痒みは刺激終了後すぐに減衰し始めたが、完全に消失するまでは 10 分以上必要とした。また、機械刺激の振幅や振動数を変えながら与えたところ、6-9 Hz の低い振動数において痒みが強かったが、振幅の変化は痒みの強さに影響を与えなかった。さらに、機械刺激による痒みが完全に消失するまで、痒み過敏現象のひとつである touch-evoked alloknesis (皮膚を撫でるだけで痒みが生じる現象) を近傍の皮膚に認めた。以上の結果より、機械刺激による痒みを伝える神経は、機械刺激に対して閾値が低い、中程度の順応性がある、後発火をする、ゆっくりした動きを至適刺激とする、繰り返す刺激に対して疲労を起こす、という特徴を有すると考えられた。したがって、それらの特徴に合致する C-tactile neuron が関与している可能性が高いと推察したが、今後のマイクロニューログラフィー法による実証が必要である。touch-evoked alloknesis の存在は、痒み過敏が末梢神経の持続的な活動により生じているという仮説を支持する結果であった。</p> <p>本研究は、健常被験者において、ヒスタミンによる痒みを伝える神経とは異</p>			

なる機械刺激に反応する痒み神経が存在する事を端的に示すことに成功した。また、この機械刺激による痒みは痛みを混じらない純粋で強い痒みであることから、痒みと痛みのメカニズムの相違を調べる新しい研究手法として、今後の痒み研究に大いに貢献できるものと考えられる。

(論文審査の結果の要旨)

本研究では、健常被験者において皮膚表面に接触することなく軟毛を振動させることで痛みを混じらない純粋で強い痒みを生じる機械刺激法を開発し、それにより生じる痒みの特性を精査するとともに、その痒みを伝える神経経路を考察した。顔面にこの機械刺激を与えると、紅斑や膨疹を伴わず抗ヒスタミン薬では抑制されない痛みを伴わない強い痒みが生じた。刺激を 10 分間継続した場合は、10 秒以内に痒みは最大となり、その後減衰し 10 分後には痒みが消失した。一方、刺激を 90 秒間与えたところ、その痒みは刺激終了後すぐに減衰し始めたが、完全に消失するまでは 10 分以上必要とした。また 6-9 Hz の低い振動数において痒みが強かったが、振幅の変化は痒みの強さに影響を与えなかった。以上より、機械刺激による痒みを伝える神経は、機械刺激に対して閾値が低い、中程度の順応性がある、後発火をする、ゆっくりした動きを至適刺激とする、繰り返す刺激に対して疲労を起こす、という特徴を有すると考えられた。したがって、それらの特徴に合致する C-tactile neuron が関与している可能性が高いと推察した。

以上の研究は、健常被験者においてヒスタミンによる痒みを伝える神経とは異なる機械刺激に反応する痒み神経が存在する事を示し、新しい研究手法として痒みの神経経路の解明に貢献し、今後の痒み研究に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成 25 年 6 月 10 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降