

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	新規 PIEZO1 阻害低分子化合物 SC560 の搔痒に対する有効性の検証				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	鈴木 美希
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	原 雄二
		所属・職名	浜松医科大学 光先端医学教育研究センター 医用動物資源支援部・准教授	氏名	高林 秀次
		所属・職名	薬学部・准教授	氏名	稲井 誠
	発表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	鈴木 美希

講演題目	新規 PIEZO1 阻害低分子化合物 SC560 の搔痒に対する有効性の検証
研究の目的、成果及び今後の展望	<p><b>【目的】</b> 痒みには、ヒスタミン等により誘発される痒み（Chemical な痒み）だけでなく、何かが触れるといった機械刺激による痒み（Mechanical な痒み）等も存在する。抗ヒスタミン薬をはじめ Chemical な痒みに対する治療薬は存在する一方で、Mechanical な痒み等に対する非ヒスタミン依存性の痒みに対する薬剤貢献度は低い。痒みを感じする新たなセンサー分子として PIEZO1 が報告された。PIEZO1 は、膜張力などに応答し、Ca イオンを細胞内に流入させる機械受容イオンチャネルである。申請者らは骨格筋再生過程において筋衛星細胞の機能に PIEZO1 が重要であることを報告している（Life Sci Alliance, 2022）。さらに、SC-560 を PIEZO1 特異的阻害剤候補として同定している（特願 2022-200642）。我々が見出した新規 PIEZO1 特異的阻害剤 SC-560 は PIEZO1 の活性を特異的に抑制し、PIEZO1 活性化を介した痒みを抑制できる可能性がある。本研究では、SC560 の痒み治療薬としての有用性を検証した。</p> <p><b>【成果】</b> 首筋の毛を除去した C57BL/6J 雄マウスの吻側背部に、von Frey filament (0.008 g~1.0 g) を用いることで異なる強さの触刺激を各 5 回ずつ与え、搔痒の指標である後肢による搔破頻度を評価した。SC-560 (10 mg/kg) の腹腔内投与 30 分後において、総搔破数に効果は見られなかった一方で、Control において搔破頻度の最も高い 0.16 g の触刺激において、SC-560 の腹腔内投与は搔破頻度を有意に抑制した。また非侵害性の触刺激により惹起される痒み（アロネーシス）を評価するため、マウス吻側背部へヒスタミン (2.5 mg/mL, 20 <math>\mu</math>L) を皮内投与した 30 分後に、通常では搔破行動を示さない触刺激である 0.04 g のフィラメントを用いて 5 分間隔に 3 回の触刺激による搔破頻度を評価した。SC-560 の腹腔内投与 30 分後において、最初の 5 分間でのみ搔破頻度の減弱が見られ、SC-560 のアロネーシスに対する有効性が示唆された。</p> <p><b>【今後の展望】</b> 以上より、SC-560 は PIEZO1 の機能亢進に伴う搔痒を抑制することが示唆された。今後、用量の最適化や種々の搔痒モデルに対する SC-560 および類縁体の有効性の検証を行うことで、皮膚疾患に対する新規治療法の構築が期待される。</p>