

令和元年6月19日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K08665

研究課題名(和文) 疼痛による扁桃体抑制性神経回路可塑性機構の解明

研究課題名(英文) To elucidate the mechanism of pain induced inhibitory neural circuit plasticity in amygdala

研究代表者

山本 純偉 (Yamamoto, Sumi)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：50402376

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：プレガバリン(PGB)は、末梢性および中枢性の神経因性疼痛の治療に使用され、その機序は、電位依存性カルシウムチャネルの α_2 サブユニットへの選択的結合による興奮性神経伝達物質放出を減少である。扁桃体中心核(CeA)は、慢性疼痛における侵害受容-情動関連性の増強における責任部位である。CeAへ入力する2つの経路へのPGBの効果をホルマリン炎症性疼痛モデルマウスを用いて比較した。PGBは、特に炎症状態において、放出確率の低下を含むメカニズムにより、BLAからCeAへの伝達を阻害したが、LPBからCeAへの伝達を阻害しなかった。この結果は、PGBが疼痛の認知情動面に作用することを示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦の慢性疼痛患者は1700-2300万人と言われる。慢性疼痛とは組織損傷の通常の治療期間経過を過ぎても持続する生物学的意義のない痛みであり、中枢の可塑的变化が重要な役割を果たしている。痛みには感覚・情動・認知の成分があり、情動を司る扁桃体の可塑的变化を明らかにすることは、慢性痛の治療法を開発する上で重要である。本研究により、神経障害性疼痛の治療に用いられるプレガバリンの扁桃体への作用が、様々なモデルでシナプス増強が示されている脊髄後角から直接侵害受容性入力する経路ではなく視床皮質ネットワークからの体性感覚情報伝達経路に作用することを明らかにしたことは、慢性痛の治療を考える上で重要である。

研究成果の概要(英文)：Pregabalin (PGB) is used for the peripheral and central neuropathic pain. Its mechanisms are selective binding to the α_2 subunit of voltage-gated calcium channels and reduce excitatory neurotransmitter release. The central nucleus amygdala (CeA) is a kernel site for the enhanced nociception-emotion link in the chronic pain. The nociceptive information is conveyed to CeA via two pathways. One is thalamocortical pathway that the projections from the basolateral amygdala (BLA) and the other is spinoparabrachial pathway that convey nociceptive informations directly from the external part of the pontine lateral parabrachial nucleus (LPB). We compared the effects of PGB on these excitatory inputs using formalin-treated inflammatory pain model mice. PGB inhibits the BLA to CeA transmission, but not the LPB to CeA, through a mechanism involving reduced release probability, particularly in inflammation conditions. These results suggest that PGB is treating the cognitive-affective aspect of pain.

研究分野：麻酔科学、神経生理学

キーワード：扁桃体 プレガバリン 疼痛

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

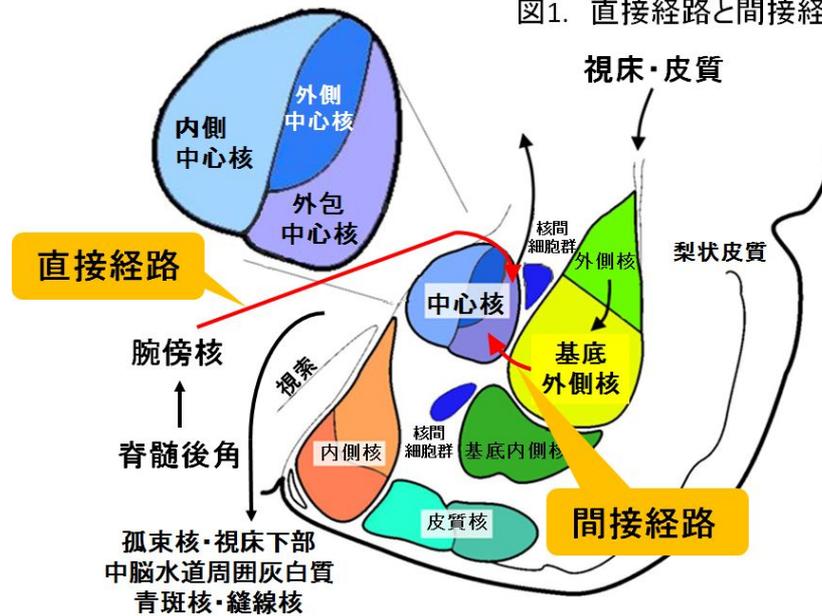
痛みやストレスなどの有害事象は負情動を形成し、内分泌や自律機能の変化、気分変調などの情動応答を引き起こす。扁桃体中心核はこの負情動の形成に重要な役割を果たしていることがわかってきた。痛みにより扁桃体へ入力する興奮性伝達が増強することが様々な疼痛モデルで既に報告されている。

しかし、扁桃体中心核を構成するニューロンのほとんどが GABA 作動性抑制性神経であるにも関わらず、抑制性神経回路が疼痛によりどのように変化するのか、また入力した侵害刺激情報が核内の微小回路によりどのように調節され出力しているのかはまだ分かっていない。

プレガバリンは急性・慢性神経障害性疼痛の治療に用いられる。プレガバリンの作用機序は電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha 2$ -サブユニットに結合し、神経伝達物質の遊離を抑制するとされている。

扁桃体中心核への興奮性入力には扁桃体基底外側部 (BLA) から入力する間接経路と脊髄後角や三叉神経脊髄路核から外側腕傍核 (LPB) を経て扁桃体中心核の外側外包部 (CeLC) へ入力する直接経路とがある (図 1)。LPB および BLA とともに $\alpha 2$ -mRNA や蛋白の発現および [3H]PGB の結合がみられることから、これらの領域と扁桃体中心核ニューロンとの間の興奮性シナプス伝達にプレガバリンが作用することが考えられる。

図1. 直接経路と間接経路



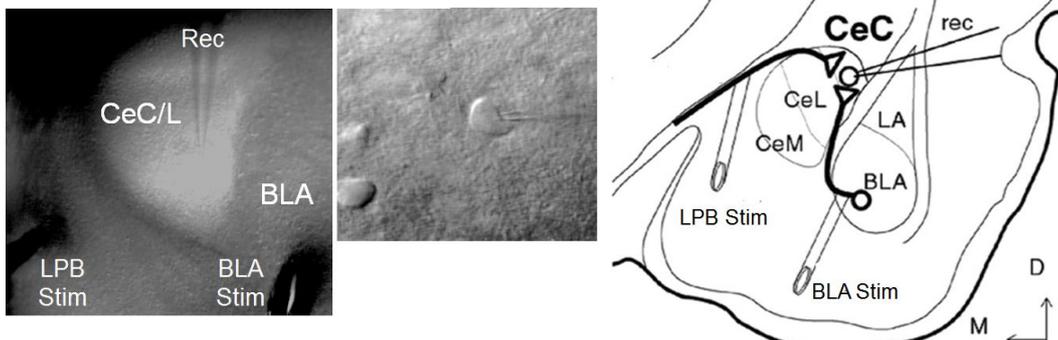
2. 研究の目的

プレガバリンが扁桃体中心核へ入力する 2 つの興奮性入力経路に対して同じように作用するのか異なるかはまだ分かっていないことから、プレガバリンの 2 つの経路に対する作用をホルマリン注入モデルマウスを用いて調べた。

3. 研究の方法

4-8 週齢 C57BL/6J マウスの左足底に 5%ホルマリン 20 μ l を注入。注入後 8 時間後に急性脳スライス標本 (冠状断、厚さ 400 μ m) を作製した。扁桃体外側外包中心核 (CeLC) の神経細胞にホールセルパッチクランプを行い BLA と LPB 入力経路をそれぞれバイポーラ電極で 100 msec の間隔で 2 連続刺激し、膜電流を記録した (図 2)。振幅と最初のシナプス電流に対する次の電流の振幅の比 (paired pulse ratio; PPR) に及ぼす PGB (100 μ M) 灌流投与し、その影響を評価した。Voltage clamp 法で膜電位は -70 mV で記録した。実験はすべて室温で行った。

図 2 刺激部位と記録部位



4. 研究成果

プレガバリン (PGB) の投与により、ホルマリン注入を用いた炎症性疼痛モデルマウスでのみ BLA から CeA への興奮性刺激伝達の振幅が有意に小さくなった (図 3)。

また、PGB の振幅の抑制作用は PPR の増大を伴っていたことから、PGB の興奮性入力抑制作用には神経伝達物質の遊離の抑制が関与していることが示唆された (図 5)。

CeA への侵害刺激の直接入力経路である LPB 経路刺激では振幅、PPR ともに有意差を認めなかった (図 4, 6)。以上より PGB の作用は経路によって異なり LPB を介した直接経路より BLA を介した間接経路への作用が強いことが分かった。

図 3 BLA CeA 経路振幅への PGB の作用

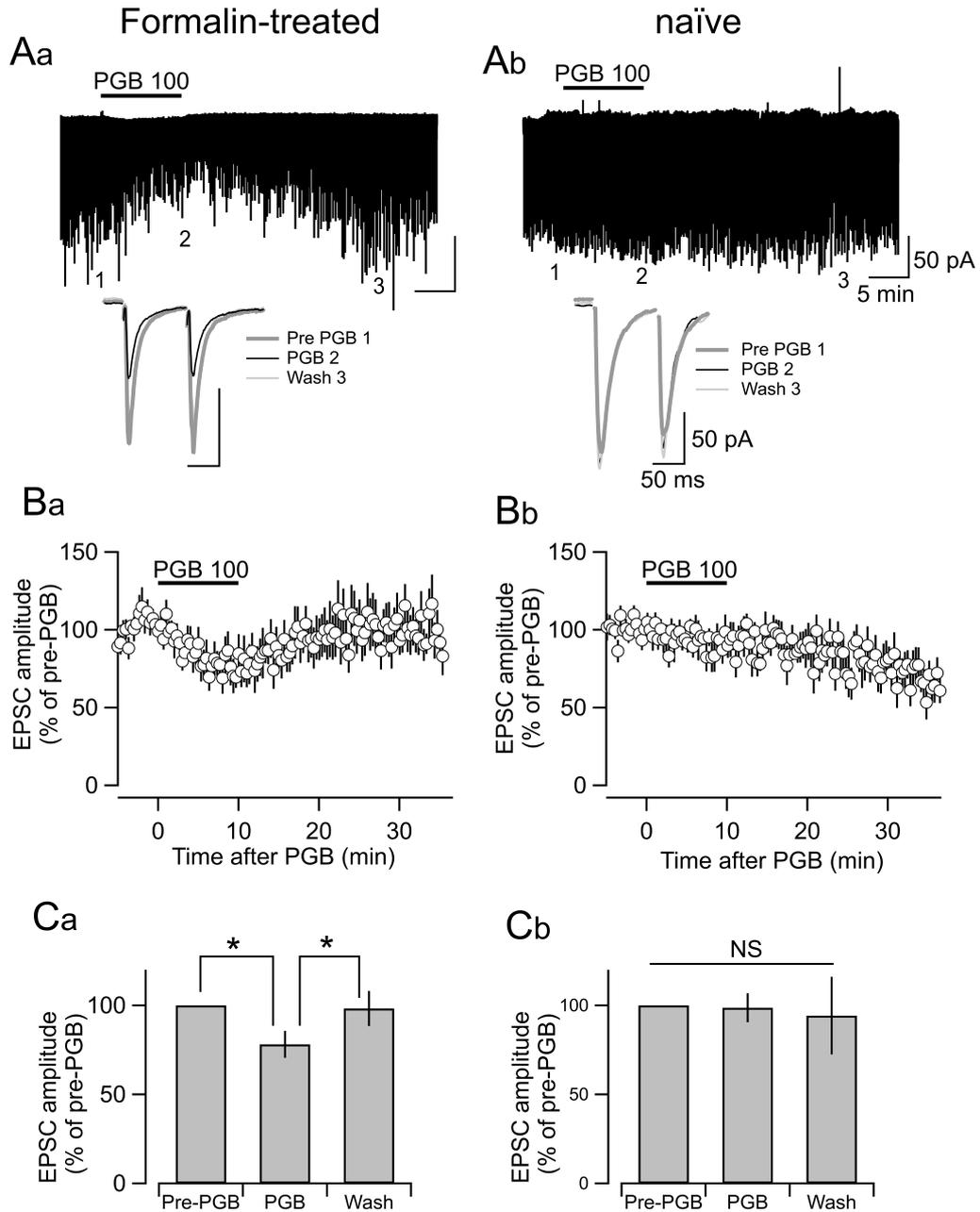


図4 LPB CeA 経路振幅へのPGBの作用

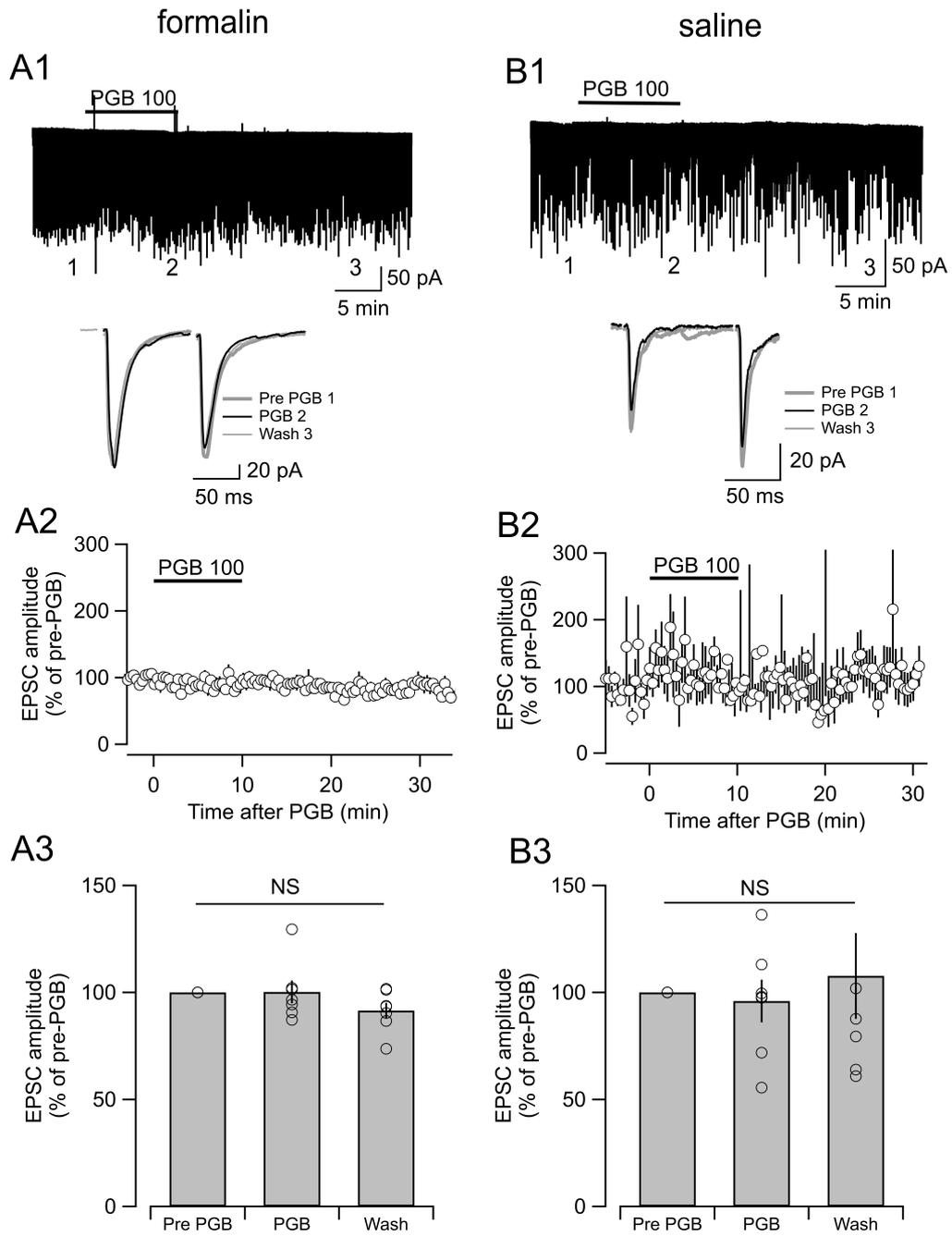
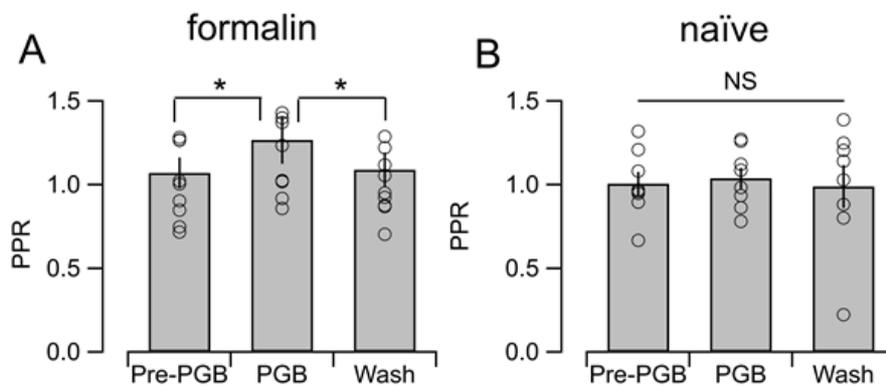
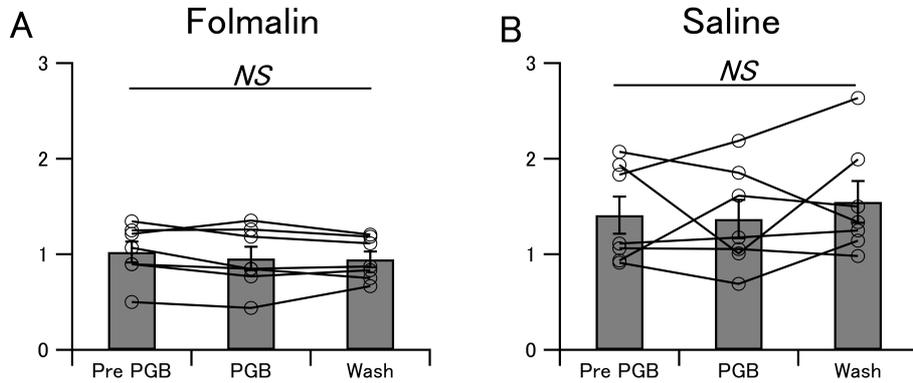


図5 BLA CeA 経路 PPR へのPGBの作用



様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

図6 LPB CeA 経路 PPR への PGB の作用



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 5 件)

1. Sumii Yamamoto, Yukari Takahashi, Fusao Kato. Pregabalin inhibition of the excitatory transmission in the nociceptive amygdala of the mice with inflammatory pain
Euroanaesthesia 2017

2. 山本 純偉、高橋 由香里、加藤 総夫 プレガバリンの扁桃体中心核外側亜核への興奮性入力抑制作用は入力経路により異なる
日本麻酔科学会第 66 回学術集会 2017

3. Sumii Yamamoto, Yukari Takahashi, Ayako Watabe, Fusao Kato. Pregabalin inhibits excitatory transmission not from the lateral parabrachial nucleus, but from the basolateral amygdala to the central amygdala in the mice with inflammatory pain
IASP 2016

4. Sumii Yamamoto, Yukari Takahashi, Ayako Watabe, Fusao Kato. Pregabalin inhibits excitatory transmission from the basolateral amygdala to the central amygdala of the mice with inflammatory pain
The 10th FENS Forum of Neuroscience 2016

5. Sumii Yamamoto, Yukari Takahashi, Fusao Kato. Pregabalin inhibits excitatory transmission in the central amygdala of the mice with inflammatory pain
Euroanaesthesia 2016

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況 (計 件)

名称：
発明者：
権利者：

種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。