

令和 5 年 6 月 27 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K15787

研究課題名（和文）神経障害性疼痛により減弱した内因性鎮痛経路回復機構の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the recovery mechanism of endogenous analgesic pathways weakened by neuropathic pain

研究代表者

松岡 宏晃（MATSUOKA, HIROAKI）

群馬大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10637119

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：BDNFが作用する受容体（trkB）のアゴニストである7,8-DHF（Dihydroxyflavone）での研究となったが、7,8-DHFの投与により、内因性鎮痛が回復することを確認した。今後は 2A受容体拮抗薬を使用し、7,8-DHF投与と同様の結果となるかどうかを確認し、NSIAの回復に 2A受容体のdownregulation、AMPA受容体の活性化が関与する裏付けとして、各受容体抗体を用いた免疫染色法により青斑核での各受容体の発現を調べ、NSIAへの影響を調べる予定であったが、コロナ禍での臨床業務多忙のため予想していた研究成果を得られなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

trkB agonistにより内因性鎮痛経路は回復した。さらに 2A受容体やAMPA受容体が内因性鎮痛にどのように関与しているかが解明されれば、神経障害性疼痛治療の新たなアプローチとして確立されることとなり、社会的に重要な意義をもつと考えられる。今後さらに研究を続け、内因性鎮痛経路の解明を進めていく。

研究成果の概要（英文）：The study was conducted with 7,8-DHF (Dihydroxyflavone), an agonist of the receptor (trkB) on which BDNF acts, and it was confirmed that endogenous analgesia was restored by administration of 7,8-DHF.

In the future, 2A receptor antagonists will be used to confirm whether the same results as 7,8-DHF administration will be obtained, and to support the involvement of 2A receptor downregulation and AMPA receptor activation in NSIA recovery. We planned to examine the expression of each receptor in the locus coeruleus by immunostaining method using each receptor antibody, and to investigate the effect on NSIA, but it was expected because of the busy clinical work due to the corona crisis. No research results were obtained.

研究分野：麻酔神経科学

キーワード：内因性鎮痛 trkBagonist

1. 研究開始当初の背景

慢性疼痛の有病率は10~20%と高く、QOLの低下や経済的負担とも関連している(Takura T, et al. J Orthop Sci. 2015)。慢性疼痛の中でも難治性の代表的なものとして神経障害性疼痛が挙げられる。神経障害性疼痛は痛みのない状態と比較し、元来備わっている鎮痛システムである内因性鎮痛経路を障害していることが報告されている(Parent AJ et al, J Pain 2015;16:436-44)。内因性鎮痛経路としてノルアドレナリンが関与する下行性抑制系は良く知られており(Peters CM et al, Anesthesiology 2015;122:895-907)、その中枢として青斑核が重要とされている。近年、ラット青斑核での研究も行われてきているが(Kimura M et al, Anesthesiology 2015;123:899-908)、神経障害による内因性鎮痛減弱のメカニズムについては未だ明らかにされていない。神経障害性疼痛によって内因性鎮痛が減弱するメカニズムを明らかにし、神経障害により惹起される内因性鎮痛の減弱を抑える、もしくは内因性鎮痛そのものを強化することが可能となれば、神経障害性疼痛の新たな治療として発展させることができると予想される。

申請者らは、2013年よりラット神経障害性モデルを作成し神経障害からの時間経過により内因性鎮痛に変化が生じることを明らかにした。即ち、神経障害性モデル作成から4週から5週にかけて内因性鎮痛の評価であるNSIAは大きく減弱した(Fig.1 申請者, Anesthesia & Analgesia 2016; 123:504-10)。さらに、神経障害性モデル作成から5週の時点より、神経障害性疼痛に頻繁に使用される三環系抗うつ薬であるアミトリプチリンを5日間連続で腹腔内投与し、モデル作成から6週経過した時点で再びNSIAを評価したところ、生理食塩水群では低下したままのNSIAがアミトリプチリン群では回復した(Fig.2 申請者, Anesthesia & Analgesia 2016; 123:504-10)。今回の研究では、この研究を発展させアミトリプチリンがどのような機序で内因性鎮痛を回復させたかを検討し、内因性鎮痛の強化法を確立することを目指す。現段階での推察として、青斑核におけるアドレナリン受容体、特に $\alpha 2A$ 受容体(autoreceptorとして作用し青斑核の機能を抑制する)のdownregulation、さらにグルタミン酸受容体である α -amino-3-hydroxy-5methyl-isoxazole-4-propionate (AMPA)受容体(青斑核の機能を亢進する)の活性化の関与を考えている。本研究では、青斑核への $\alpha 2A$ 受容体拮抗薬の投与、AMPA受容体を活性化するBrain-derived neurotrophic factor (BDNF)の投与により、アミトリプチリン同様NSIAの回復が得られるか検討する。

2. 研究の目的

ラット神経障害性モデルでは神経障害からの時間経過により内因性鎮痛に変化が生じる。即ち、神経障害性モデル作成から4週から5週にかけて内因性鎮痛の評価であるNSIAは大きく減弱する。さらに、神経障害性モデル作成から5週の時点より、神経障害性疼痛に頻繁に使用される三環系抗うつ薬を5日間連続で腹腔内投与し、モデル作成から6週経過した時点で再びNSIAを評価したところ、生理食塩水群では低下したままのNSIAがアミトリプチリン群では回復する。アミトリプチリンがどのような機序で内因性鎮痛を回復させたかを検討し、内因性鎮痛の強化法を確立することを目的とする。現段階での推察として、青斑核におけるアドレナリン受容体、特に $\alpha 2A$ 受容体のdownregulation、さらにグルタミン酸受容体であるAMPA受容体の活性化の関与を考えている。

3. 研究の方法

- (1)SNL術後ラットの青斑核に $\alpha 2A$ 受容体拮抗薬、BDNFを投与した後、SNL6週後の時点でカブサイシン皮下注を行って行動実験を行い、NSIAの評価を行う。
 - (2)上記ラットの青斑核、脊髄後角でのマイクロダイアライシスにより神経伝達物質(ノルアドレナリン)の変化を調べる。
 - (3)SNL5週からアミトリプチリン10mg/kgを5日間連続で腹腔内投与したラットの青斑核で免疫染色を行い、 $\alpha 2A$ 受容体・AMPA受容体の変化を調べる。
- (1)~(3)によりSNLラット青斑核での $\alpha 2A$ 受容体およびAMPA受容体の動向、さらに薬剤投与後の各受容体の変化を明らかにし、内因性鎮痛経路回復機構を解明する。

4. 研究成果

ラット神経障害性モデルでは神経障害からの時間経過により内因性鎮痛に変化が生じる。すなわち、神経障害性モデル作成から4週から5週にかけて内因性鎮痛の評価であるNSIAは大きく減弱する。さらに、神経障害性モデル作成から5週の時点より、神経障害性疼痛に頻繁に使用される三環系抗うつ薬を5日間連続で腹腔内投与し、モデル作成から6週経過した時点で再びNSIAを評価したところ、生理食塩水群では低下したままのNSIAがアミトリプチリン群では回復する。アミトリプチリンがどのような機序で内因性鎮痛を回復させたかを検討し、内因性鎮痛の強化

法を確立することを目的とする。現段階での推察として、青斑核におけるアドレナリン受容体、特に 2A 受容体の downregulation、さらにグルタミン酸受容体である AMPA 受容体の活性化の関与を考えている。BDNF が作用する受容体 (trkB) のアゴニストである 7,8-DHF (Dihydroxyflavone) での研究となったが、7,8-DHF の投与により、内因性鎮痛が回復することを確認した。今後は 2A 受容体拮抗薬を使用し、7,8-DHF 投与と同様の結果となるかどうかを確認し、NSIA の回復に 2A 受容体の downregulation、AMPA 受容体の活性化が関与する裏付けとして、各受容体抗体を用いた免疫染色法により青斑核での各受容体の発現を調べ、NSIA への影響を調べる予定であったが、コロナ禍での臨床業務多忙のため予想していた研究成果を得られなかった。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6 . 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------