

平成 31 年 4 月 18 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K17242

研究課題名(和文)ドーパミン神経系の疼痛制御機構による口腔領域の神経障害性疼痛の緩和

研究課題名(英文)The alleviation of neuropathic pain in the orofacial region by dopaminergic nervous system

研究代表者

前川 博治 (Maegawa, Hiroharu)

大阪大学・歯学部附属病院・医員

研究者番号：10711012

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：ドーパミン神経系が口腔領域の神経障害性疼痛の症状の緩和に関与するとの仮説を検討した。眼窩下神経を結紮して作製した神経障害性疼痛モデルラットに対して、ドーパミンD2受容体作動薬を投与すると、機械刺激に対するアロディニアが抑制され、またドーパミンD2受容体拮抗薬を投与すると、アロディニアが増強されることがわかった。ドーパミン神経系が神経障害性疼痛の緩和に関与することがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ドーパミン神経系と神経障害性疼痛の関係について調べた研究は少なく、不明な点が多い。本研究は口腔領域の侵害性疼痛モデルラットを用いて、その一端を明らかにすることができた。特に、ドーパミンD2受容体作動薬がその症状を緩和することが示唆された点の意義が大きいと考える。生活の質(quality of life: QOL)が大きく損なわれている神経障害性疼痛患者の症状の緩和に関する研究に、基礎的なデータを提供することができた。

研究成果の概要(英文)：We examined a hypothesis that dopaminergic nervous system is involved in alleviation of neuropathic pain in the orofacial region. Neuropathic model rats were made by chronic constriction injury of infraorbital nerve (ION-CCI). ION-CCI rats showed mechanical hypersensitivity (allodynia). Dopamine D2 receptor agonist attenuated mechanical hypersensitivity induced by ION-CCI. And dopamine D2 receptor antagonist enhanced mechanical hypersensitivity. These results suggested that dopaminergic nervous system is involved in change in symptom of neuropathic pain in the orofacial region, and dopamine D2 receptor agonist in particular is associated with alleviation of neuropathic pain.

研究分野：歯科麻酔学

キーワード：神経障害性疼痛 ドーパミン神経 ドーパミン受容体

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

1. 研究開始当初の背景

神経障害性疼痛は神経系の原発性あるいは機能障害によって生じる痛みである (Loeser JD and Treede RD, 2008, The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. Pain 137, 473-477.)。口腔顔面領域にも神経障害性疼痛は存在し、他の神経障害性疼痛と同様に患者の生活の質 (Quality of life: QOL) を大きく損なう。薬物療法が確立された治療法であるが、それですら十分であるとは言えず、作用機序の異なる鎮痛薬が必要とされている。

ドーパミン神経系が痛みの処理に関係していることが報告されている (Chudler EH and Dong WK, 1995, The role of the basal ganglia in nociception and pain, Pain 60 3-38) われわれは以前に、ドーパミン神経系を構成する黒質線条体系を破壊したパーキンソン病モデルラットの口腔顔面領域の痛み刺激に対する反応性の変化を検討した。その結果、パーキンソン病モデルラットは痛覚過敏の状態にあることが判明した (Maegawa H et al., 2015, Neuroscience research 96, 59-68.)。われわれの研究成果も、ドーパミン神経系が痛み刺激の処理に関係することを示唆するものである。また、ドーパミンを多く含む黒質を電気刺激すると、痛み刺激に対する反応が抑制される (Barnes CD et al., 1979, Pain 6, 207-215) ことや、ドーパミン D2 受容体作動薬を線条体に投与すると、痛み刺激に対する反応が抑制される (Hagelberg N et al., 2004, Eur. J. Pharmacol. 500, 187-192.) ことが報告されている。また、線条体を刺激することによって、三叉神経脊髄路核における痛み刺激に対する反応が抑制されたという報告もある (Belforte JE and Pazo JH, 1998, J. Neurophysiol. 93, 1730-1741) これらの報告は、痛み刺激の処理に関係しているドーパミン神経系を刺激することで、侵害受容性疼痛に対する反応が抑制されたというものである。しかし、ドーパミン神経系と神経障害性疼痛の関係について調べた研究は少ない。

2. 研究の目的

ドーパミン神経系と神経障害性疼痛との関連を調べることが本研究の目的である。ドーパミン神経系を刺激することで、神経障害性疼痛の症状が緩和されるとの仮説を検証する。本研究では、眼窩下神経を結紮して作製した神経障害性疼痛モデルラットに、ドーパミン受容体作動薬あるいは拮抗薬を投与して、神経障害性疼痛の症状に変化が生じるのかを検討する。

3. 研究の方法

ラットの眼窩下神経 (infraorbital nerve: ION) を結紮して神経障害性疼痛モデルラットを作製した (chronic constriction injury: CCI)。フォンフライ毛を用いて、機械刺激に対する逃避反応の閾値が低下している (機械刺激に対する過敏性を示す) 個体を CCI モデルラット (ION-CCI) として以降の実験に使用した。

眼窩下神経の結紮の 14 日後にドーパミン D1 受容体作動薬 SKF38393、D1 受容体拮抗薬 SCH23390、D2 受容体作動薬 quinpirole、D2 受容体拮抗薬 haloperidol、生理食塩水を腹腔内投与し、その 20 分後に、15g のフォンフライ毛を用いて 1Hz、5 分間鼻毛部を刺激した。刺激の 2 時間後に灌流固定を行い、脳を取り出した。三叉神経脊髄路核尾側亜核を含む脳幹部の凍結切片を作製し、c-Fos に対する免疫染色を行った。三叉神経脊髄路核尾側亜核の表層に発現する c-Fos 免疫陽性細胞数を顕微鏡下に計測し、比較を行った。

4. 研究成果

眼窩下神経の結紮を行う前のラットの鼻毛部にフォンフライ毛を用いて行った機械刺激対

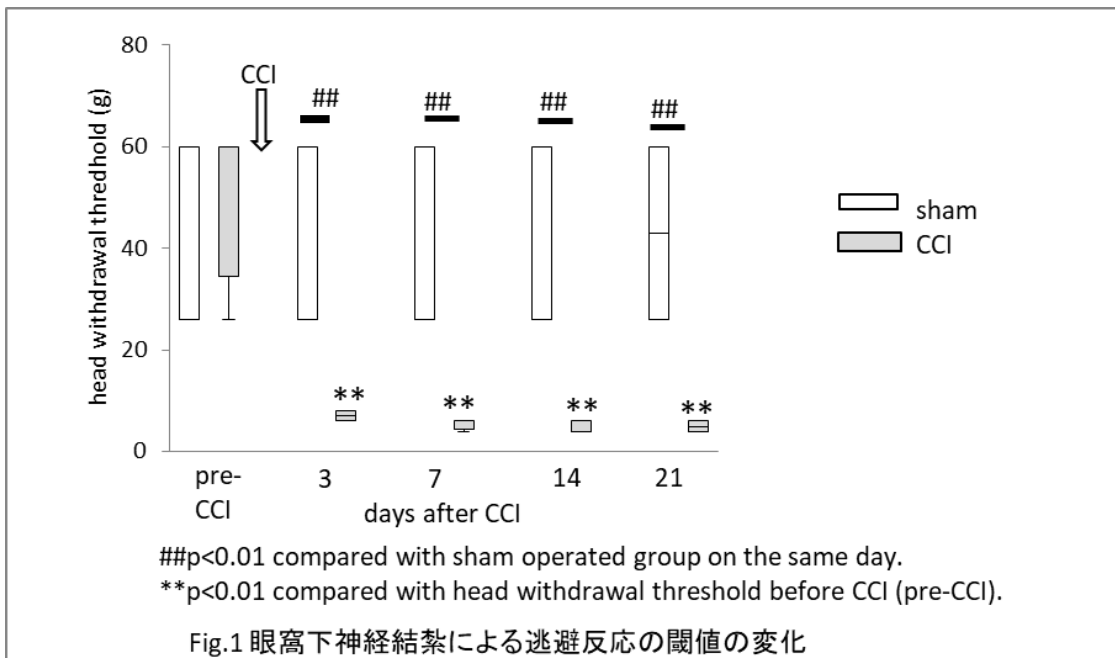


Fig.1 眼窩下神経結紮による逃避反応の閾値の変化

する逃避反応の閾値は 49.8 ± 16.4 g だった。眼窩下神経を結紮した3日後から機械刺激に対する逃避反応の低下が認められた (5.4 ± 0.9 g)。機械刺激に対する逃避反応の閾値の低下は眼窩下神経結紮の21日後まで観察された。眼窩下神経の結紮を除いて同様の手術を行った対照群のラットには、機械刺激に対する逃避反応の閾値の低下を認めなかった (Fig.1)。

眼窩下神経を結紮した14日後のION-CCIラットに対して、ドーパミン受容体作動薬や拮抗薬、生理食塩水を腹腔内投与した20分後に、フォンフライ毛を用いて鼻毛部を刺激し、c-Fosに対する免疫染色を行った結果、三叉神経脊髄路核尾側亜核の表層にc-Fos免疫陽性細胞の発現が認められた。c-Fos免疫陽性細胞はobexから尾側に1.4mm付近に集中して発現していることが認められた (Fig.2)。

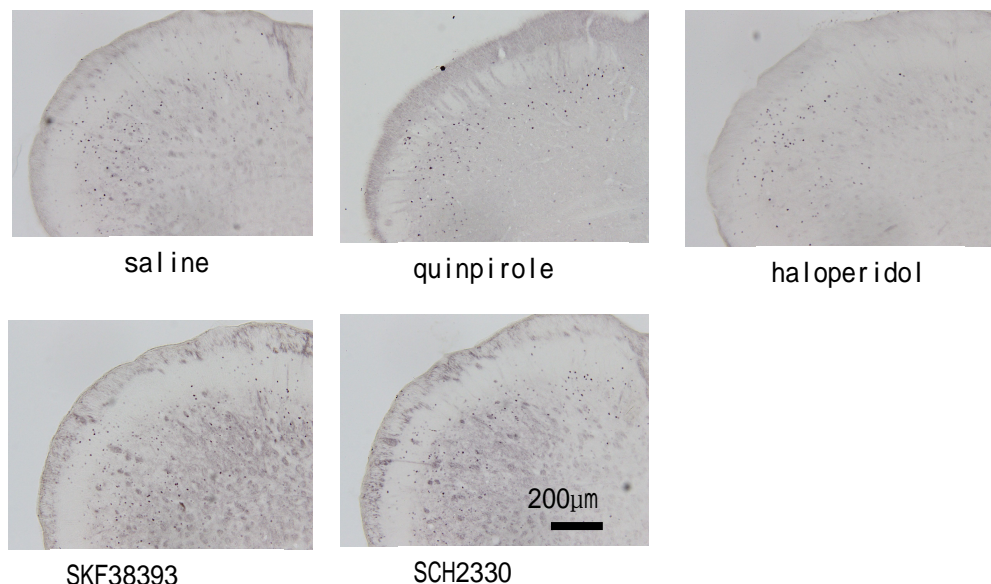
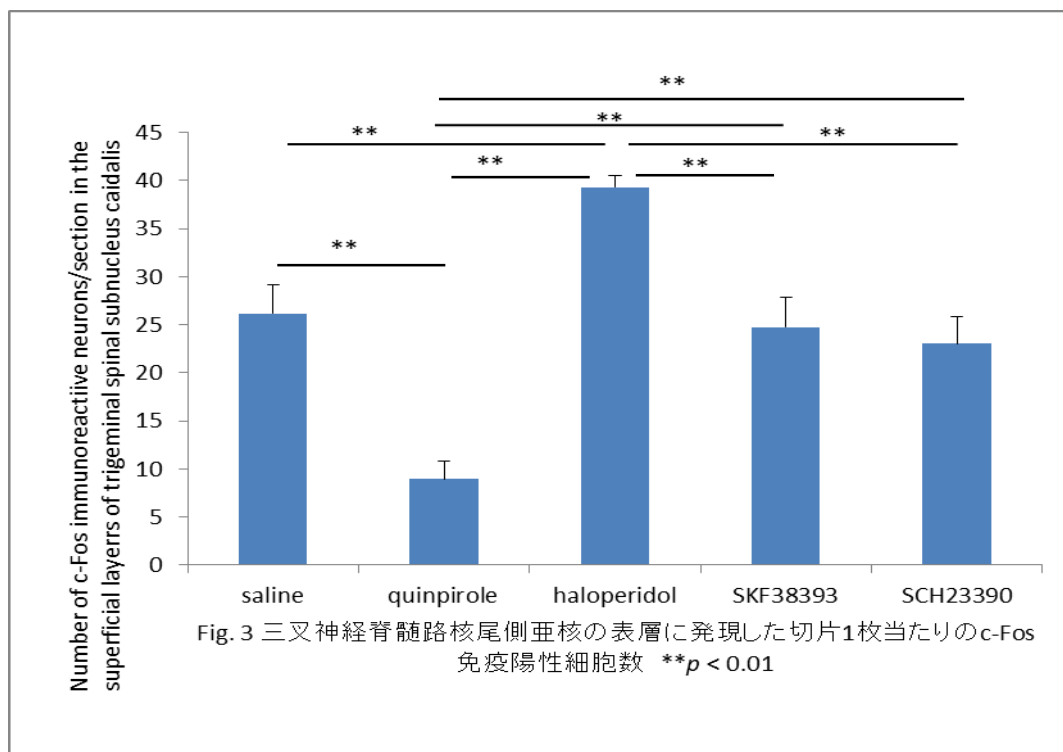


Fig.2 三叉神経脊髄路核尾側亜核の表層に発現したc-Fos免疫陽性細胞の顕微鏡写真

ION-CCIラットの三叉神経脊髄路核尾側亜核に発現した、切片1枚当たりのc-Fos免疫陽性細胞数は、生理食塩水を投与した群では 26 ± 3.0 、ドーパミンD2受容体作動薬quinpiroleを投与した群では 9 ± 1.8 、D2受容体拮抗薬haloperidolを投与した群では 39 ± 1.2 、D1受容体作動薬SKF38393を投与した群では 25 ± 3.1 、D1受容体拮抗薬SCH23390を投与した群では 23 ± 2.8 であった。ION-CCIラットにドーパミンD2受容体作動薬quinpiroleを投与した群のc-Fos免疫



陽性細胞数は、他群に比べて有意に減少していた ($p < 0.01$, Fig.3)。また ION-CCI ラットにドーパミン D2 受容体拮抗薬 haloperidol を投与した群の c-Fos 免疫陽性細胞数は、他群に比べて有意に増加していた ($p < 0.01$)。ドーパミン D1 受容体作動薬、D1 受容体拮抗薬を投与した群の c-Fos 免疫陽性細胞数は、生理食塩水を投与した群と比較して有意差を認めなかった。

本研究の結果から、ドーパミン神経系と、眼窩下神経を結紮して作製した神経障害性疼痛モデルラットの機械刺激に対する過敏性との間には関連があることが示された。したがって、ドーパミン神経系と口腔顔面領域の神経障害性疼痛との間には関連があることが示唆される。ドーパミン D2 受容体作動薬や拮抗薬を投与した際に、対照群と比較して、三叉神経脊髄路核尾側亜核に発現する c-Fos 免疫陽性細胞数に変化が認められたことから、ドーパミン受容体の中でも特に D2 受容体と神経障害性疼痛との間に関連があることが示唆される。ドーパミン D2 受容体作動薬の quinpirole を投与すると、三叉神経脊髄路核尾側亜核に発現する c-Fos 免疫陽性細胞数が減少し、ドーパミン D2 受容体拮抗薬 haloperidol を投与すると c-Fos 免疫陽性細胞数が増加することから、ドーパミン D2 受容体を活性化することが、神経障害性疼痛における機械刺激に対する過敏性を減弱することに寄与することが示唆される。

本研究では、神経障害性疼痛とドーパミン神経系との関連の一端を明らかにすることができた。しかし、神経障害性疼痛とドーパミン神経系との関係についてはさらに研究が必要である。本研究では免疫組織学的方法を用いて、神経障害性疼痛とドーパミン神経系との関係について検討したが、行動学的方法を用いた検討も必要である。また、本研究ではドーパミン受容体の作動薬や拮抗薬を腹腔内投与したが、薬剤を脳内の特定の部位に注入するなどの、詳細な検討も今後必要であると考ええる。

神経障害性疼痛患者の QOL は著しく損なわれており、放置すると不安、不眠、抑圧症状などを起こし、さらなる QOL の低下を招く。ドーパミン神経系の疼痛制御機構を介して、神経障害性疼痛の緩和が可能であるならば、治療法につながるものが考えられ、神経障害性疼痛患者の QOL の改善に大きく寄与するものとなる。このようなことを目指した研究の継続が必要である。本研究はそれに関して基礎的なデータを提供することができたと考ええる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

前川 博治、ドーパミン D2 受容体作動薬は眼窩下神経結紮ラットの機械刺激に対するアロディニアを軽減する、日本歯科麻酔学会総会、2018 年

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 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。