

平成 21 年 5 月 31 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2006～2008

課題番号：18591717

研究課題名 (和文) 慢性疼痛における免疫系・知覚神経系間の情報伝達機構の解明

研究課題名 (英文) Mechanism of information transmission between the immune system and the central nervous system in chronic pain

研究代表者

伊吹 京秀 (IBUKI TAKAE)

京都府立医科大学・医学研究科・講師

研究者番号：90232587

研究成果の概要：

末梢性炎症に起因する慢性難治性疼痛発症に、各種炎症性サイトカインが炎症情報を中枢神経系血管内皮細胞に伝達するメカニズムが関与していることが示唆された。また各種炎症性サイトカインの拮抗薬の予防薬および治療薬としての可能性が期待される。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	1,800,000	0	1,800,000
2007 年度	900,000	270,000	1,170,000
2008 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	510,000	4,010,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学 麻酔・蘇生学

キーワード：疼痛治療学

1. 研究開始当初の背景

臨床的にも医療経済の面からも、慢性難治性疼痛のメカニズムの解明、画期的な治療法の確立が急務である。特に局所における炎症が、熱発・全身倦怠・痛覚過敏・アロディニアなどの中枢神経症状を惹起するメカニズムの詳細

は不明である。今後、末梢性炎症に起因する難治性疼痛の治療法を考える上で、免疫細胞が受容した炎症情報が中枢神経系に伝達される機序を解明することは非常に重要である。

2. 研究の目的

研究者らはこれまでの研究より、末梢における炎症が、末梢神経系のみならず中枢神経系の興奮性増強を惹起し、この中枢感作が慢性痛覚過敏の発症に関与していること、そして COX-2 依存性に中枢神経系で産生される PGE₂ が中枢感作の誘導に大きく関わる可能性を行動薬理学的方法、生化学的方法で証明した。本研究では、中枢神経系において COX-2、PGE₂ を産生する細胞を正確に同定し、炎症局所から中枢神経系へ炎症情報を伝達する分子を検索、詳細な伝達メカニズムを調べることを目的とする。

3. 研究の方法

末梢における炎症性疼痛モデルを作成し、そのモデル動物を用いて、痛覚過敏の経時的変化の観察および各種サイトカイン阻害薬剤の及ぼす効果の検索、ELISA 法による血液中・脳脊髄液中の各種炎症性サイトカイン・プロスタグランジンの経時的定量、免疫組織化学法による循環血液中サイトカイン産生細胞の同定・脳脊髄および培養くも膜組織に

おけるサイトカイン受容体や COX-2・mPGES 発現細胞の詳細な同定・in situ hybridization 法による mPGES mRNA 発現細胞の同定を試みた。また予備実験として各種サイトカイン産生酵素やプロスタグランジン受容体ノックアウトマウスを用いて同様の研究を試みた。

4. 研究成果

炎症局所から中枢神経系への炎症情報の伝達には各種炎症性サイトカインが関与すること、そしてその伝達経路は一部は神経系も経由する可能性があるが、主に血行性に伝達されていることがわかった。また各種炎症性サイトカインに対する抗体を至適時期に、至適濃度で投与することにより、慢性難治性疼痛の治療のみならず、予防にも有用である可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

①Oka Y, Ibuki T, Matsumura K, Namba M, Yamazaki Y, Poole S, Tanaka Y, Kobayashi S
Interleukin-6 is a candidate molecule that transmits inflammatory information to the CNS
Neuroscience 145(2007) 530-538

[学会発表] (計 4 件)

①Ibuki T, Oka Y, Matsumura K, Kobayashi S, Tanaka Y
Cytokines involved in the transmission of inflammatory signal from the periphery to the CNS
2006 Annual meeting of the American society of anesthesiologists, Chicago, USA, 2006.10.15

②Ibuki T

Candidate molecule that is involved in the

inflammatory signal transmission to the CNS - Pathway to central sensitization
Joint International symposium for 3rd spinal cord sciences and 7th society of nursing and health sciences, Yamaguchi, Japan, 2007.2.10

③榎田圭一郎、伊吹京秀、松村潔、小林茂夫、田中義文
Calcium 非依存性 phospholipaseA2 (iPLA2)はカラゲニン誘発性熱性痛覚過敏に関与している
日本麻酔科学会第 54 回大会, 札幌, 2007.6.1

④Ibuki T, Oka Y, Tanaka Y, Matsumura K
Neuroinflammatory Communication During Inflammatory Hyperalgesia
Twelfth World Congress on Pain, Glasgow, England, 2009.8.19(Tue)

6. 研究組織

(1)研究代表者

伊吹 京秀 (IBUKI TAKAE)

京都府立医科大学・医学研究科・講師

研究者番号 : 90232587

(2)研究分担者 該当なし

(3)連携研究者 該当なし

(4)研究協力者

岡 頼子 京都府立医科大学

槌田 圭一郎 社会保険京都病院

松村 潔 大阪工業大学

小林 茂夫 京都大学