

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K16437

研究課題名（和文）神経障害性疼痛治療薬併用効果機序の解明ーガバペンチノイドの効果増強を目指してー

研究課題名（英文）Elucidation of the Mechanism of Combination Effects of Neuropathic Pain Therapeutics: Toward Enhancing the Effects of Gabapentinoids

研究代表者

廣木 忠直 (Hiroki, Tadanao)

群馬大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90736753

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）：神経障害性疼痛はガバペンチノイドなどの神経障害性疼痛治療薬やモルヒネなどのオピオイドを用いて治療を行うが、鎮痛効果が限定的で副作用が多い。当初神経障害性疼痛治療薬を併用しその鎮痛効果が増強するかを検討したが結果が得られなかった。そこでモルヒネが神経障害性疼痛に対して鎮痛効果が減弱している機序を解明するための実験を行った。本研究では、下行性痛み調節系の一部である脊髄後角介在ニューロンGABAA受容体の機能変化が、鎮痛効果減弱に寄与することを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経障害性疼痛に対する新規薬剤の開発が限定的な中、現状使用できる薬剤の効果を高める、副作用の出現を減らすことは臨床的意義が非常に大きい。本研究によってオピオイドの鎮痛作用減弱メカニズムの一つを明らかにできた。将来的に鎮痛効果を高める併用薬剤等を検討することで、神経障害性疼痛や治療薬の副作用の軽減に寄与できると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Neuropathic pain is treated with neuropathic pain medications such as gabapentinoids and opioids such as morphine, but the analgesic effect is limited and side effects are common. Initially, we investigated whether the analgesic effect of neuropathic pain medications could be enhanced by their concomitant use, but this did not produce any results. Therefore, experiments were conducted to elucidate the mechanism by which the analgesic effect of morphine is attenuated in neuropathic pain. In this study, we demonstrated that functional changes in the spinal dorsal horn interneuron GABAA receptors, which are part of the descending pain modulation system, contribute to the attenuated analgesic effect.

研究分野：神経障害性疼痛

キーワード：神経障害性疼痛

1. 研究開始当初の背景

慢性疼痛の有病率は 10-20% と高く、生活の質の低下や経済的負担とも関連している。慢性疼痛の中でも神経障害性疼痛は治療に難渋することが多く、多くの鎮痛薬が臨床でも使用されている。抗痙攣薬のガバペンチノイドは神経障害性疼痛治療の第一選択薬であるが、鎮痛効果を認めない方や眠気・ふらつき等の副作用が前面に出る方もおり、依存・乱用等の危険性についても認識されている。また侵害受容性疼痛に対して強い効果を持つモルヒネ等のオピオイドは神経障害性疼痛に対してはその鎮痛効果が減弱すると言われている。オピオイドの乱用は海外でも大きな社会問題になっており、医療安全、医療経済の面からも鎮痛薬の適正な使用が求められている。

ガバペンチノイドの鎮痛機序として、電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha 2\delta$ サブユニットを抑制することに加え、神経障害性疼痛の制御に重要な脳幹の核(青斑核)から脊髄にかけて分布するノルアドレナリン(noradrenaline: NA) 作動性下行性抑制系が関与している。我々は、NA 作動性神経の神経毒である DSP-4 を前投与したラット神経障害性疼痛モデルに神経障害性疼痛治療薬(ガバペンチノイド、三環系抗うつ薬であるアミトリプチリン)を投与し、その鎮痛作用を調べた。DSP-4 投与によりガバペンチノイドの鎮痛効果は消失したが、アミトリプチリンでは鎮痛効果は維持された。また青斑核・脊髄後角の免疫染色の結果よりアミトリプチリンは青斑核の NA 作動性神経細胞を興奮させ、青斑核と脊髄後角の NA を増加させることが分かった。以上よりガバペンチノイドの鎮痛効果は NA 作動性下行性抑制系に依存しており、アミトリプチリンとの併用によりその鎮痛効果を増強できる可能性を示すことができた。

モルヒネ全身投与による鎮痛作用は神経障害性疼痛で減弱するが、中脳水道周囲灰白質(periaqueductal gray :PAG) から脊髄にかけて分布するセロトニン(5-HT) 作動性下行性痛み調節系、特に脊髄の 5-HT₃ 受容体はその機序に関わるとされる。また神経障害性疼痛の状態では、脊髄後角にある γ アミノ酪酸(γ -Aminobutyric Acid: GABA) 作動性介在ニューロンの機能変化が起こるという報告があり、この機能変化が神経障害性疼痛におけるオピオイド鎮痛効果減弱に関連している可能性があると考えた。また別の機序として、脊髄後角にあるグルタミン酸(glutamate: Glu) 作動性興奮性介在ニューロンと、GABA 作動性介在ニューロンの発現バランスの変化が生じている可能性も考えられた。

2. 研究の目的

本研究では大きく 2 つの目標を設定した。

アミトリプチリンの青斑核への作用に注目し、ガバペンチノイド鎮痛の修飾メカニズムを解明する。

神経障害性疼痛における脊髄後角 GABA 作動性神経細胞及び受容体の可塑性変化について解明し、オピオイドの鎮痛作用減弱との関連を詳細に検討する。

3. 研究の方法

アミトリプチリン併用によるガバペンチノイドの鎮痛効果の変化を検討し、免疫染色・マイクロダイアリシスにて青斑核・脊髄後角の変化を検討することを試みた。

DSP-4 を前投与した神経障害性痛モデルラット(Spinal nerve ligation: SNL3 週後)と、ガバペンチンの鎮痛効果の減弱を認めた SNL6 週後のラットを用いた。上記 2 つのモデルにアミトリプチリンとプレガバリンを併用し(5 日間連続投与)、行動実験にて鎮痛効果と副作用(鎮静)を評価した。

PAG にカニューラを留置した神経障害性疼痛モデル術後 3 週ラットにモルヒネを投与し、paw-pressure test で逃避閾値を測定した。また脊髄後角のノルアドレナリン/5-HT, GABA/Glu をマイクロダイアリシスで測定した。

4. 研究成果

アミトリプチリン併用によるガバペンチノイドの鎮痛効果の変化について行動実験で検討したが、前述した 2 つのモデルで明らかな鎮痛効果の変化について示すことができなかった。そこでその後の実験には進まず、もう一つの目的であるオピオイドの鎮痛効果減弱機序の解明を詳細に検討した。

正常ラットでモルヒネ PAG 投与(100 ng)により鎮痛効果が出現したが、SNL ラットでは認めず、両群にて脊髄後角の 5-HT が増加した。5-HT₃ 拮抗薬オンダンセトロン 3 μ g と GABA_A 受容体拮抗薬ビククリン 0.03 μ g 髄腔内投与で、正常ラットではモルヒネ PAG 投与(100 ng)の鎮痛作

用が減弱し、SNL ラットでは鎮痛作用が増強した。ビククリンによるモルヒネ PAG 投与の鎮痛作用増強効果は tropomyosin receptor kinase B (TrkB)拮抗薬の K252a の髄腔内前投与 (2 μ g/day, 5 days) にて消失した。また両群にて 5-HT₃ 作動薬 2-methyl-5-HT 脊髄後角灌流で同部位の GABA が増加した。

以上の実験結果よりモルヒネは 5-HT 作動性下行性痛み調節系を介して脊髄後角の GABA 作動性介在ニューロンを活性化することを示した。また神経障害性疼痛の状態ではミクログリア由来の Brain-derived neurotrophic factor が GABA_A 受容体に存在する TrkB 受容体に結合し、その作用を抑制性から興奮性に変化させることがモルヒネの神経障害性疼痛への作用減弱に寄与する可能性を示した。

神経障害性疼痛に対する新規薬剤の開発が限定的な中、現状使用できる薬剤の効果を高める、副作用の出現を減らすことは臨床的意義が非常に大きい。本研究によってオピオイドの鎮痛作用減弱メカニズムの一つを明らかにできた。将来的に鎮痛効果を高める併用薬剤等を検討することで、神経障害性疼痛や治療薬の副作用の軽減に寄与できると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ohta Jo, Suto Takashi, Kato Daiki, Hiroki Tadanao, Obata Hideaki, Saito Shigeru	4. 巻 1727
2. 論文標題 Loss of endogenous analgesia leads to delayed recovery from incisional pain in a rat model of chronic neuropathic pain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 146568 ~ 146568
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.brainres.2019.146568	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mieda Rie, Aso Chizu, Hiroki Tadanao, Kanamoto Masafumi, Suto Takashi, Tobe Masaru, Saito Shigeru	4. 巻 6
2. 論文標題 Comparison of four documents describing adrenaline purification, and the work of three important scientists, Keizo Uenaka, Nagai Nagayoshi and Jokichi Takamine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Anesthesia History	6. 最初と最後の頁 42 ~ 48
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.janh.2020.04.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiroki Tadanao, Suto Takashi, Ohta Jo, Saito Shigeru, Obata Hideaki	4. 巻 23
2. 論文標題 Spinal α -Aminobutyric Acid Interneuron Plasticity Is Involved in the Reduced Analgesic Effects of Morphine on Neuropathic Pain	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Pain	6. 最初と最後の頁 547 ~ 557
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jpain.2021.10.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 廣木忠直 須藤貴史 太田淨 齋藤繁 小幡英章
2. 発表標題 脊髄GABA作動性介在ニューロンの可塑的变化によりモルヒネの神経障害性疼痛への鎮痛効果が減弱する。
3. 学会等名 日本麻酔科学会第67回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tadanao Hiroki, Takashi Suto, Jo Ohta, Shigeru Saito, Hideaki Obata.
2. 発表標題 The plasticity of spinal -aminobutyric acid interneurons reduces analgesic effects of morphine in neuropathic pain.
3. 学会等名 Neuroscience 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 廣木忠直
2. 発表標題 神経障害性痛ではモルヒネの鎮痛作用が減弱する-セロトニン作動性下行性痛み調節系の可塑性変化についての検討-
3. 学会等名 日本麻酔科学会第65回学術集会
4. 発表年 2018年

〔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