

令和 4 年 6 月 5 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18279

研究課題名(和文) オピオイドの情動回路における機能解析と慢性疼痛治療への応用

研究課題名(英文) Functional Analysis of Delta-Opioid in the Emotional Circuit and its Application the Treatment of Chronic Pain

研究代表者

小笠原 治 (Ogasawara, Osamu)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・研究員

研究者番号：10791147

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、神経障害性疼痛の新規治療法の提案のため、麻薬性鎮痛薬の作用点であるオピオイド受容体の神経障害性疼痛に対する影響を検討した。オピオイド受容体作動薬を脳室内へ投与すると神経障害性疼痛モデルに見られる機械刺激に対する反応性の亢進(機械痛覚過敏)が改善した。このオピオイド受容体作動薬による神経障害性疼痛の改善作用は、島皮質のオピオイド受容体を介して発現していることが明らかになった。また、島皮質の活動の変化が、痛み閾値に対して影響を与えており、島皮質の機能が亢進すると、痛み閾値を低くすることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経障害性疼痛は治療法が限られており、その有効性も低い。抗てんかん薬や抗うつ薬などが治療に用いられているが、十分な治療効果を発揮しているとは言い難い。痛みの知覚には、物理的的刺激に加え心理的要因も影響を与える。不安や不快な心理状態では、物理的的刺激を痛みとして認識することが多い。ところが、心的状態と痛みの感受性の関係についての研究はほとんどない。本研究で、負の情動が高まっている時に活動が上昇する脳領域の島皮質が、痛みの感受性を調節していることを証明したことから、疼痛の理解を深めたと言える。また、この発見をもとに、オピオイド受容体をターゲットとした疼痛治療薬の開発も期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the effects of opioid δ -receptors, the point of action of narcotic analgesics, in neuropathic pain to propose a novel treatment for neuropathic pain. Intracerebroventricular administration of opioid delta-receptor agonists improved the hyperresponsiveness to mechanical stimuli (mechanical hyperalgesia) seen in neuropathic pain models. This opioid delta-receptor agonist reduced neuropathic pain via opioid delta-receptors in the insular cortex. The results also revealed that changes in insular cortical activity affected pain thresholds, and that increased insular cortical function lowers pain thresholds.

研究分野：疼痛科学

キーワード：神経障害性疼痛 島皮質 オピオイド

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

気分が落ち込んでいるときは、普段より痛みを感じやすい。このように痛みは主観的な症状で、心理的要素の修飾を受けると考えられている。また、ヒトの functional magnetic resonance imaging (fMRI) の検討から、侵害刺激は体性感覚を認識する脳領域に加え、負の情動を引き起こす領域も活性化することが明らかになっている。

慢性疼痛で起こる情動的な変化の原因は、痛みと負の情動の悪循環にあると考えられる。つまり、慢性疼痛が負の情動を惹起し続け、負の情動回路の継続的な活性化により痛みの閾値が低下し、さらに痛みが強まるという悪循環である。動物実験で、情動回路を操作することにより、痛みやそれに伴う負の情動を軽減できる可能性が報告されている。このことから、情動回路への直接的な介入で痛みをコントロールできる可能性が考えられる。

これまでに、神経障害性疼痛モデルマウスにおいて、マンガン強調 MRI で痛みの情動回路と呼ばれる領域(島皮質、前頭前皮質など)が活性化していることが明らかになった。つまり、慢性痛が慢性化するには、情動を司る大脳回路の活性化が必要であると示唆した。

オピオイド受容体は、島皮質や前頭前皮質において情動の制御をしている。臨床で広く用いられているオピオイド μ 受容体作動薬と比較して、オピオイド受容体作動薬は、呼吸抑制などの副反応が弱いと言われており、新規のオピオイド鎮痛薬として期待されている。動物実験では、オピオイド受容体作動薬の抗不安・抑うつ作用などの報告があり、情動回路に何らかの作用を有していることが推察できる。

2. 研究の目的

本研究では、情動回路の一部である島皮質や前頭前皮質へのオピオイド受容体作動薬の微量注入により、神経障害による慢性疼痛が改善するののかについて検討を行う。また、これら脳領域の機能を制御した際に、痛み閾値にどのような影響が認められるのかを明らかにし、島皮質や前頭前皮質の痛みの感受性に対する役割を明らかにする。

本研究では、慢性疼痛における島皮質のオピオイド受容体の役割を解明し、情動回路への介入による新しい鎮痛方法の確立のため、基礎的データを収集することを目的とする。また、本研究により慢性疼痛における情動回路の役割が明らかになれば、慢性疼痛の治療法開発のヒントや治療法の改善に繋がる可能性が高い。

3. 研究の方法

(1) 実験動物

実験には、5週齢の C57BL/6J マウスを使用した。飼育環境は、温度 $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $50\pm 10\%$ に維持しており、12時間の明暗サイクル(点灯 7:00、消灯 19:00)に設定した。

(2) 神経障害性モデルの作製

ペントバルビタール(60 mg/kg, i.p.)により麻酔したマウスの坐骨神経を露出し、マウスの坐骨神経のうち腓腹神経のみを残して、残りの神経を切断する Spared Nerve Injury (SNI) モデルを作製した。

(3) 行動解析

機械的刺激に対する反応閾値は、von Frey filament を用いて測定した。マウスの足蹠へ太さの異なるフィラメントを押し当て、逃避行動が認められる重さ(g)から評価を行った。

(4) 微量注入

島皮質ならびに前頭前皮質への微量注入は、脳定位固定装置を用いて行った。マウスをイソフルランで麻酔し、23G のガイドカニューレをデンタルセメントで固定した。微量注入の際には、無麻酔・無拘束のマウスへ 30G のカニューレをガイドカニューレへ刺入し、薬物を 50~100nL/min の速度で 500nL 投与した。微量注入後、痛み閾値を測定した。

4. 研究成果

(1) 神経障害性疼痛に対するオピオイド受容体作動薬の脳室内投与による影響

神経障害性疼痛モデルマウス(SNI マウス)では、神経障害後、著しい痛み閾値の低下が認められた。この SNI マウスの痛み閾値の低下は、オピオイド受容体作動薬を脳室内投与することにより回復(閾値の上昇)した。

(2) 神経障害性疼痛に対するオピオイド受容体作動薬の島皮質および前頭前皮質への局所投与の影響

次に、オピオイド受容体作動薬を、島皮質ならびに前頭前皮質へ微量注入した際における SNI マウスの痛み閾値に対する影響を検討した。前頭前皮質へオピオイド受容体作動薬を処置

した際には、SNI マウスの痛み閾値への有意な影響は認められなかったが、島皮質へ処置することにより、SNI マウスの痛み閾値が有意に上昇した。

オピオイド 受容体作動薬による SNI マウスの痛み閾値の上昇の機序を明らかにするため、各種オピオイド受容体拮抗薬を用いて検討を行った。オピオイド 受容体作動薬による SNI マウスの痛み閾値の上昇は、オピオイド 受容体拮抗薬であるナルトリンドール (NTI) を処置することで抑制されたものの、オピオイド μ 受容体拮抗薬である μ -フナルトレキサミン (μ -FNA) ならびにオピオイド 受容体拮抗薬である ノル-ビナルトルフィミン (nor-BNI) によっては有意な影響が認められなかった。これらの結果より、神経障害性疼痛に対して、島皮質のオピオイド 受容体が抑制的に作用 (つまり除痛的に作用) していることが明らかになった。

(3) 痛み閾値に対する島皮質の関与の検討

最後に、島皮質の活性変化が神経障害性疼痛へ影響を与えているかについて検討を行った。島皮質へグルタミン酸受容体作動薬であるグルタミン酸を処置すると、健常マウスにおいて痛み閾値の低下が認められた。また、GABA 受容体作動薬であるムシモールを島皮質へ処置すると、SNI マウスの痛み閾値の低下が抑制されることが明らかになった。つまり、島皮質の興奮により、痛み閾値が低下することが示唆された。

本研究の結果より、神経障害性疼痛時には島皮質の活性化が認められるが、この島皮質の活性化により、痛み閾値が低下する可能性が示唆された。また、島皮質は、痛みの感受性を調節する重要な脳領域であることが明らかになった。

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
---------	---------