

令和 6 年 6 月 23 日現在

機関番号：12602

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K21034

研究課題名（和文）リゾリン脂質の三叉神経領域における神経障害性疼痛への関与の解明

研究課題名（英文）Involvement of Lysophospholipids in trigeminal ganglion in neuropathic pain of orofacial region

研究代表者

栗栖 諒子（Kurusu, Ryoko）

東京医科歯科大学・東京医科歯科大学病院・医員

研究者番号：40963426

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：私たちは、三叉神経障害により三叉神経節内細胞外液中のグルタミン酸量が増加することを報告することを示しましたが、この研究ではリゾリン脂質のひとつであるリゾホスファチジル酸に注目し、その作用を行動実験や微小透析法を用いて調べました。結果として、リゾホスファチジル酸を用いた行動実験では神経障害性疼痛と同様の変化が認められました。また三叉神経節内にリゾホスファチジル酸の受容体の存在が認められました。総合的にリゾホスファチジル酸が三叉神経障害に関与している可能性が考えられました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

私たちは、三叉神経障害による痛みは、グルタミン酸とリゾホスファチジル酸が関与している可能性を考えています。慢性疼痛の1つである神経障害性疼痛は口腔顔面を支配する三叉神経領域にも発現し、口腔領域の遷延する痛みは食事や会話など日常生活に強く結びついていることからQOLの低下に著しく影響します。全世界で慢性疼痛について研究がなされており、本研究では新たにリゾホスファチジル酸の関連について調べました。その結果、リゾホスファチジル酸を用いた行動実験で変化が認められ、三叉神経節内にリゾホスファチジル酸の受容体の存在が認められ、総合的にリゾホスファチジル酸が三叉神経障害に関与している可能性が考えられました。

研究成果の概要（英文）：We have previously reported that the amount of glutamate in the extracellular fluid within the trigeminal ganglion increases due to trigeminal nerve disorders. In this study, we focused on lysophosphatidic acid, one of the lysophospholipids, and investigated its effects using behavioral experiments and microdialysis methods. As a result, behavioral experiments using lysophosphatidic acid showed changes similar to those observed in neuropathic pain. Additionally, the presence of lysophosphatidic acid receptors was recognized within the trigeminal ganglion. Overall, it was suggested that lysophosphatidic acid may be involved in trigeminal nerve disorders.

研究分野：口腔顔面痛

キーワード：グルタミン酸 三叉神経節 神経障害性疼痛 リゾリン脂質 微小透析法

1、研究開始当初の背景

三叉神経領域の痛みは日常会話や食事など患者 QOL に大きくかかわる部分である。厚生労働省は「わが国の慢性疼痛の有病率は全成人の 22.5%、推計患者数は 2,315 万人と報告されている」としている。リゾリン脂質の 1 つであるリゾホスファチジル酸 (LPA) が神経障害性疼痛に関わり¹⁾、グルタミン酸取り込みへの関与の報告²⁾があるが詳細は不明である。

三叉神経領域における痛みについては三叉神経節における衛星細胞-神経細胞機能連関が関与している可能性について近年示唆されている。³⁾神経節細胞とその周りの細胞との間でのシグナル伝達が慢性疼痛の痛みの遷延、あるいは異所性疼痛に寄与すること明らかになってきた。リゾリン脂質が脊髄領域における慢性疼痛に関連することは知られているが、三叉神経領域における詳細が明らかになっていない。

2、研究の目的

申請者は眼窩下神経半結紮モデル (IONI) において三叉神経節内細胞外液中のグルタミン酸量が増加することを報告した⁴⁾が、何に由来するのか、詳細なメカニズムは不明である。そこでグルタミン酸の取り込み阻害の報告³⁾があるリゾリン脂質の 1 つであるリゾホスファチジル酸 (LPA) に注目した。

本研究の目的は、リゾリン脂質のひとつである LPA がグルタミン酸を介して三叉神経領域の神経障害性疼痛における細胞間のシグナル伝達に関わるかを解明することを目的とする。微小透析法は、組織に埋め込んだ細い透析チューブに生理的な液体を流すことで毛細血管の機能を模倣することで、組織から物質を回収することができる。覚醒下ラットを用いた三叉神経節からの微小透析法での細胞外液のサンプリングは、申請者らが以前の研究で確立した方法であり、継続して用いることで今後の微小透析法を用いた方法の発展に寄与できる。また本研究で焦点をあてているリゾリン脂質は、三叉神経領域において十分な探索がなされていないため、リゾリン脂質の更なる研究発展につながり、三叉神経領域における慢性疼痛の新たな予防・治療のターゲットになることが期待される。

3、研究の方法

1) リゾホスファチジル酸 (LPA) を用いた実験系の確立

LPA をカニューレから直接三叉神経節へ投与し、LPA 投与ラットを作製する。同ラットを用いて神経障害性疼痛様の機械的刺激による逃避行動の評価を行い、以降の実験で用いることができるかどうか、検討した。

2) リゾリン脂質受容体 (LPA 受容体) 発現細胞の探索

LPA 受容体は神経の髄鞘部を構成する Schwann 細胞に存在することが知られて¹⁾おり、後根神経節 (DRG) での RT-PCR での報告や免疫組織化学染色による報告⁵⁾もある。LPA 受容体が三叉神経節に存在するかどうか探索した。

3) 拮抗薬による行動実験

LPA の拮抗薬である Ki16425 を三叉神経節内に投与することによる効果を von Frey filament を用いて調べた。

4) グルタミン酸量の定量解析

LPA がグルタミン酸の再取り込みに関わることは中枢神経組織の培養細胞において報告²⁾がある。本研究では LPA の拮抗薬である Ki16425 を三叉神経節内に投与することによる効果について、微小透析法を用いてラット覚醒下でグルタミン酸の定量解析をおこなった。

4. 研究成果

リゾホスファチジル酸 (以下、LPA) をカニューレから直接三叉神経節へ投与し、機械的刺激による逃避行動の評価を行ったところ閾値の低下を認めた。以前眼窩下神経半結紮モデルにおいて神経障害後に閾値の低下が認められたことから、今回の閾値の低下も三叉神経障害による Allodynia が生じたと考えられた。

眼窩下神経半結紮モデルの三叉神経節を取り出して、切片にし、免疫組織化学染色を用いて LPA 受容体が三叉神経節に存在するかどうか探索した。LPA 受容体は神経の髄鞘部を構成する Schwann 細胞に存在することが知られているが、どの細胞に存在しているかという明確な結果を得ることができなかった。しかし、神経障害モデルにおいて、LPA 受容体の発現と考えられる反応が認められた。このことは、前述の三叉神経節に投与した LPA が三叉神経節内の LPA 受容体に結合することで下流のシグナルが促進されることで機械的刺激による逃避行動を起こしている機序を示唆するものと思われた。

眼窩下神経半結紮モデルに対して、LPA の拮抗薬である Ki16425 を三叉神経節内に投与したところ閾値の低下の抑制を認めた。LPA が三叉神経節内に存在する LPA 受容体に結合しグルタミン酸量の変化に関与しているかどうかを調べるために、LPA の拮抗薬である Ki16425 を三叉神経節内に投与後グルタミン酸量を測定したところ、グルタミン酸量の抑制が示唆された。

以上の結果から、LPA が LPA 受容体を介してグルタミン酸量が増加することで、三叉神経障害後の機械的刺激による Allodynia に関与している可能性が LPA の拮抗薬を用いること

により示唆された。神経障害の後の Allodynia や痛覚過敏などの神経過敏には複数の機序が関わるうちのひとつを担っている可能性があると思われた。臨床的には単に LPA を抑制することで慢性疼痛がコントロールできるという治療法の確立は簡単ではないと思われた。

参考文献

- 1) Ueda, H et al, Biol. Pharm. Bull. 2011;34(8) 1154-1158
- 2) Roza, C. et al, Front Mol Neurosci. 2019;12:138
- 3) Iwata, K. et al., J Dent Anesth Pain Med. 2019;19(2):77-82
- 4) Kurisu.R et al, Oral D. 2022 01; 29 (4): 1770-1781
- 5) Inoue, M. et al, Nat Med. 2004;10:712-718
- 6) Kurisku, R.et al., Neuroscience 2023 Washington DC, USA, Nov 2023.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hong Chaoli, Hayashi Yoshinori, Hitomi Suzuro, Kurisu Ryoko, Urata Kentaro, Shibuta Ikuko, Toyofuku Akira, Iwata Koichi, Shinoda Masamichi	4. 巻 188
2. 論文標題 Astrocytic and microglial interleukin-1 mediates complement C1q-triggered orofacial mechanical allodynia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 68 ~ 74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2022.10.009	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 Soma Kumi, Hitomi Suzuro, Hayashi Yoshinori, Soma Chihiro, Otsuji Jo, Shibuta Ikuko, Furukawa Akihiko, Urata Kentaro, Kurisu Ryoko, Yonemoto Mamiko, Hojo Yasushi, Shirakawa Tetsuo, Iwata Koichi, Shinoda Masamichi	4. 巻 519
2. 論文標題 Neonatal Injury Modulates Incisional Pain Sensitivity in Adulthood: An Animal Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 60 ~ 72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2023.03.018	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Kurisu Ryoko ¹ , Tadashi Saigusa ² , Yuri Aono ² , Yoshinori Hayashi ³ , Suzuro Hitomi ³ , Shigeru Maeda ⁴ , Masahiko Shimada ¹ , Koichi Iwata ³ , Masamichi Shinoda ³
2. 発表標題 Roles of pannexin 1 in the trigeminal ganglion in orofacial mechanical allodynia following infraorbital nerve injury in rats
3. 学会等名 日本薬理学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 栗栖諒子, 山崎陽子, 前田 茂
2. 発表標題 口腔顔面の神経障害性疼痛に対する三叉神経節内リゾリン脂質の関与
3. 学会等名 第51回日本歯科麻酔学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ryoko Kurisku, Yoko Yamazaki, Shigeru Maeda.
2. 発表標題 Involvement of Lysophospholipids in trigeminal ganglion in neuropathic pain of orofacial region
3. 学会等名 Neuroscience 2023
4. 発表年 2023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