

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23590711

研究課題名(和文) μ オピオイドによる痒みの機序解明とガバペンチンの鎮痒効果

研究課題名(英文) Mechanism of mu opioid receptor agonist-evoked itch and effects of gabapentin on MOR agonist-induced itch

研究代表者

今町 憲貴 (Imamachi, Noritaka)

島根大学・医学部・准教授

研究者番号：40325048

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：マウスの脊髄くも膜下腔に μ オピオイドレセプター(MOR)アゴニストであるDAMGOを投与したところ、総引っ掻き回数はPLC γ 3欠損マウスでは野生型に比べ減少したため、MORアゴニストによる痒みにPLC γ 3が重要な役割を果たすことが明らかとなった。

DAMGO単独の脊髄くも膜下投与に比べ、DAMGOとガバペンチン(GBP)の混合投与によりマウスの引っ掻き行動が抑制されたため、GBPがMORによる痒みを抑制することがわかった。ラット術後痛モデルでの脊髄くも膜下腔ガバペンチンの鎮痛効果を検討したところ、GBPは二次性痛覚過敏を抑制し、術後痛を軽減するのに重要な役割があることを解明した。

研究成果の概要(英文)：Although the mechanisms that underlie the production of itch are poorly understood, pruritis is a significant problem associated with analgesic therapies directed at the spinal cord. We showed μ opioid receptor(MOR) agonist-evoked itch is significantly reduced in the γ 3 isozyme of phospholipase C(PLC γ 3) mutant mice. We are presently evaluating the contribution of PLC γ 3 to the pruritis produced by MOR agonist administered directly to the spinal cord.

There is little information regarding its antipruritic effects of gabapentin (GBP). Intrathecally, GBP inhibited scratching behavior induced by DAMGO without reducing analgesic effect in mice. Our results suggest that intrathecal administration of GBP can be useful in reducing pruritis, while retaining its analgesic effects. In addition, we showed GBP and NSAIDs play an important role at the spinal level, and that GBP augments the antihyperalgesic effects induced by NSAIDs through a spinal action during the postoperative pain process.

研究分野：麻酔科学

キーワード：痒み 脊髄くも膜下腔 オピオイド ガバペンチン

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

(1) 临床上、脊髄くも膜下腔にオピオイドを投与したときに副作用として痒みに難渋することがある。¹⁾ マウスにおいて、脊髄くも膜下腔に μ オピオイドレセプター（MOR）アゴニストであるモルヒネを投与すると痒み行動とされる引っ掻き行動が観察されるが、モルヒネを皮内に投与しても引っ掻き行動が見られない。²⁾ このことから、MOR アゴニストによる痒みの作用部位として中枢性の MOR の関与が重視されている。近年、痒みの細胞内機序を説明する上で G タンパク質共役型受容体の細胞内情報伝達において、エフェクターであるホスホリパーゼ C₃（PLC₃）の関与が注目されている。しかし、MOR による痒みに関して下流の細胞内情報伝達レベルでの機序は全く検討されていない。

(2) MOR アゴニストによる痒みは抗ヒスタミン薬では拮抗されず、オピオイド拮抗薬であるナロキソンで拮抗される。しかし、ナロキソンは、鎮痛効果も同時に拮抗するため、鎮痒薬として临床上の有用性はない。最近、臨床研究において、ガバペンチン（GBP）の内服によりモルヒネによる痒みが抑制されることが示されたが、50%以上の患者で眠気、ふらつきなどの副作用が生じることも明らかにされている。一方、ラット術後痛モデルにおいて、脊髄くも膜下腔への少量の GBP 投与は二次性痛覚過敏を抑制するため、術後鎮痛に寄与する可能性がある。しかし、脊髄くも膜下腔への GBP の投与が MOR アゴニストによる鎮痛効果への影響や痒みを抑制するかは不明である。

2. 研究の目的

(1) PLC₃ 欠損マウスと野生型マウスを用い

て、MOR に選択性が高いアゴニストである [D-Ala², N-MePhe⁴, Gly-ol]-enkephalin (DAMGO) を脊髄くも膜下腔に投与したときの引っ掻き行動を評価する。

(2) 脊髄くも膜下腔 DAMGO により生じる痒みを脊髄くも膜下腔 GBP が DAMGO の鎮痛効果に影響を与えることなく抑制できるか明らかにする。ラット術後痛モデルを用いて、脊髄くも膜下腔 GBP の痛覚過敏抑制効果、及び脊髄くも膜下腔に投与した非ステロイド抗炎症鎮痛薬 (NSAIDs) の痛覚過敏抑制効果に及ぼす影響を調べる。

3. 研究の方法

(1) PLC₃ KO マウス、または、WT マウス各群 5-7 匹を対象とした。マウスの腰部脊髄くも膜下腔に DAMGO 0.003、0.02 nmol、または、生理食塩液 5 μ l を投与後、ビデオカメラで 30 分間、マウスの引っ掻き行動を撮影した。撮影後、後肢を用いて体幹を最初に引っ掻きまでの時間、30 分間での総引っ掻き回数を解析した。解析後、マウスの遺伝子型を明らかにし、両者を比較する。

(2) C57BL/6 系雄マウス各群 6 匹を対象とした。マウスの腰部脊髄くも膜下腔に DAMGO 3 pmol、10 pmol、GBP 0.23 μ mol、DAMGO 10 pmol + GBP 0.023 μ mol、DAMGO 10 pmol + GBP 0.23 μ mol、または生理食塩液 5 μ l を投与した。投与後 30 分間、マウスの引っ掻き行動をビデオ撮影した。撮影後、経時的変化と総引っ掻き回数を解析した。DAMGO と GBP の鎮痛効果を調べるため、マウスの腰部脊髄くも膜下腔に DAMGO 10 pmol、GBP 0.23 μ mol、DAMGO 10 pmol + GBP 0.23 μ mol、または生理食塩

液 5 μ l を投与した。また、腹腔内にナロキソン 25 μ g を投与 15 分後に腰部脊髄くも膜下腔に DAMGO 10 pmol を投与した後 60 分間、Tail immersion test (48 °C, cut off:15 秒) を施行し、潜時を測定した。得られたデータから曲線下面積 (area under the curve (AUC)) を計算し、鎮痛効果を比較した。

GBP の鎮痛効果について、ラット術後痛モデルにおいて脊髄レベルでの経時的变化を明らかにするために、GBP と NSAIDs であるジクロフェナックを用いて、薬剤投与後から 7 日間までの二次性痛覚過敏の抑制効果の検討をおこなった。薬剤投与 3 日前に全身麻酔下にラットの脊髄くも膜下腔にカテーテルを挿入した。GBP、ジクロフェナック、おのおのの混合液、対照群として生理食塩液、または、6%ブドウ糖液 20 μ l を投与後、ラット術後痛モデルを作成した。鎮痛効果検討するための行動学的検討として、Von Frey filaments を用いて機械的閾値を測定した。

4 . 研究成果

(1) マウスにおける MOR アゴニストによる引っ掻き行動に対する PLC 3 の役割

体幹を最初に引っ掻くまでの時間、生理食塩液投与後の総引っ掻き回数は、両群間で有意差はなかった。DAMGO 3 pmol を脊髄くも膜下に投与すると PLC 3 KO マウスのほうが WT マウスよりも 80% 引っ掻き回数が減少した。また、DAMGO 20 pmol を脊髄くも膜下に投与すると PLC 3 KO マウスのほうが WT マウスよりも 50% 引っ掻き回数が減少した。以上のことから PLC 3 KO マウスは WT マウスよりも総引っ掻き回数が抑制されたことから、MOR アゴニストによる痒みに対して PLC 3 は細胞内情報伝達においてエフェクターとして重要な役割を果たすことが示された。

(2) 脊髄くも膜下腔 GBP は MOR アゴニストによる鎮痛効果を減ずることなく痒みを抑制する。

DAMGO 3 , 10 pmol は生理食塩液に比し、有意に引っ掻き行動が増加した。DAMGO 3 pmol と 10 pmol 間に差はなかった。GBP 単独では引っ掻き行動は増加しなかった。DAMGO 単独と比べ、DAMGO 10 pmol + GBP 0.23 μ mol は有意に引っ掻き行動を抑制した。(図 1)

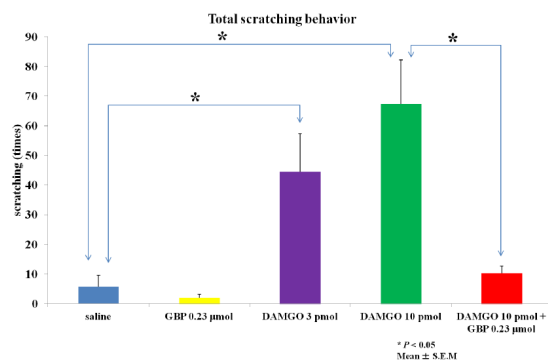


図 1 脊髄くも膜下腔に 30 分間での DAMGO、GBP、DAMGO+GBP 混合液を投与した時の総引っ掻き回数の比較

ラット術後痛モデルにおける GBP とジクロフェナックの脊髄くも膜下投与の二次性痛覚過敏抑制効果

ラット術後痛モデルは全例、二次性痛覚過敏を生じた。低、中濃度 GBP、ジクロフェナックは、対照群と比べ二次性痛覚過敏を抑制しなかった。高濃度 GBP は、全測定期間、高濃度ジクロフェナックは、術後 2 時間、1、3 日目で有意にこの痛覚過敏を抑制した。低濃度混合液は、術後 2 時間で、中濃度混合液は、術後 2 時間、1 日目で有意に二次性痛覚過敏を抑制した。ラット術後痛モデルにおいて、おのおの単独では効果のない GBP、ジクロフェナックの脊髄くも膜下腔への混合投与が二次性痛覚過敏を抑制することが明らかとなった。これらの結果から GBP とジクロフェナックは脊髄レベルにおいて術後痛を軽減

するのに重要な役割があること、また、GBPは脊髄レベルでジクロフェナックの二次性痛覚過敏抑制効果を増強することが示唆された。

引用文献

1. Girgin NK, et al.: Intrathecal morphine in anesthesia for cesarean delivery: dose-response relationship for combinations of low-dose intrathecal morphine and spinal bupivacaine. J Clin Anesth. 20, 2008, 180-5.

2. Kuraishi Y, et al.: Itch-scratch responses induced by opioids through central mu opioid receptors in mice. J Biomed Sci. 7, 2000, 248-52.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

1. Narai Y, Imamachi N, Saito Y: Gabapentin augments the antihyperalgesic effects of diclofenac sodium through spinal action in a rat postoperative pain model. Anesthesia & Analgesia 115(1): 189-193, 2012 査読有
DOI: 10.1213/ANE.

〔学会発表〕(計6件)

1. Yasuhiro Narai, Noritaka Imamachi, Yoji Saito: (島根医学賞受賞講演)
Gabapentin augments anti-hyperalgesic effects of Diclofenac sodium through a spinal action in the postoperative pain model of rats. 島根麻酔医学会第28回大会、2013年12月14日 出雲医師会館、島根県出雲市

2. 今町憲貴: 痒みと痛みに関する最近の話題. 若手研究者交流会. 2013年11月11日 島根大学、島根県出雲市

3. 今町憲貴、齊藤洋司:〔シンポジウム〕かゆみのメカニズムの多様性～痛みとの関連性～. 日本ペインクリニック学会第46回大会、2012年7月5-7日、くにびきメッセ、島根県松江市

4. 今町憲貴、奈良井康宏、齊藤洋司:〔優秀演題〕MOR アゴニストによる引っ掻き行動に対する脊髄くも膜下腔ガバペンチンの役割. 日本麻酔科学会第59回学術集会、2012年6月7-9日、神戸ポートピアホテル、神戸国際展示場、兵庫県神戸市

5. Narai Y, Imamachi N, Saito Y: Intrathecal Gabapentin Inhibits Scratching Behavior Induced by MOR Agonist. American Society of Anesthesiologists 2011 Chicago (U.S.A). October 15-19, 2011

6. 奈良井康宏、今町憲貴、齊藤洋司: 脊髄くも膜下腔ガバペンチンはMOR アゴニストによる引っ掻き行動を抑制する. 日本麻酔科学会第58回学術集会、2011年5月19-20日、神戸ポートピアホテル、神戸国際展示場、兵庫県神戸市

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

今町 憲貴 (Imamachi, Noritaka)

島根大学・医学部麻酔科学講座・准教授

研究者番号： 40325048

(2) 研究協力者

奈良井 康宏 (Narai, Yasuhiro)