

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 19 日現在

機関番号：27102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592996

研究課題名(和文) 顔面部癌性疼痛および神経因性疼痛における脊髄路核知覚神経細胞の再生と機能再建

研究課題名(英文) Reproduction and the function reconstruction of the nucleus tractus spinalis sensory nerve cell in region of face cancer pain and the neuropathic pain

研究代表者

仲西 修 (Nakanishi, Osamu)

九州歯科大学・歯学部・その他

研究者番号：50137345

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円、(間接経費) 1,140,000円

研究成果の概要(和文)：難治性疼痛の病態メカニズムの解明とそれに基づく治療法の確立を目的として神経障害性疼痛および癌性疼痛の分子機構解明、つまり脊髄神経のグリア相互作用の時系列的・局所的変化を解明し、神経栄養因子誘導による治療が予防的および慢性期に治療応用できるかの基礎的知見を得ることを目的とした。

神経障害性疼痛では痛覚過敏ラットを用い実験を行い、痛覚過敏の抑制にはシナプス後細胞に存在するNMDA受容体の阻害やNO産生の抑制が有効であることを明らかにした。癌性疼痛では癌細胞の眼下頬部の皮下注モデルで自発痛と食欲減退を観察したが、アデノシン再取り込み阻害薬の投与で自発痛と食欲減退が軽減した。

研究成果の概要(英文)：We tested it for the purpose of obtaining a basic finding for clinical application of the treatment by elucidation and neurotroph factor instruction of the clinical condition mechanism of the intractable pain. As a result, by elucidation of the interaction of glia cells of the spinal nerve for neuropathic pain and cancer pain, we obtained the initial finding of the therapy by the neurotroph factor or instruction. Efficacy of the suppression of inhibition and the NO production of the NMDA receptor which was present in postsynaptic cells for algetic suppression was found for the neuropathic pain. Observed spontaneous pain and anorexia in the subcutaneous injection model of the eyes lower buccal region of the cancer cell for cancer pain, but is reduction and anorexia of the spontaneous pain by administration of adenosine reuptake inhibitor

研究分野：医歯薬系

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：癌性疼痛 神経障害性疼痛 グリア 細胞再生

1. 研究開始当初の背景

近年、さまざまな難治性神経疾患の病態メカニズムの解明とそれに基づく治療法の確立が極めて急務と考えられる。とくに神経因性疼痛や癌性疼痛などの慢性疼痛は未だ有効な治療法が無い。我々は、末梢組織障害後の三叉神経痛覚過敏の発現およびその維持機構の研究に従来より着手し、ラット口唇部の末梢神経組織の障害後に誘発される痛覚過敏行動での末梢組織グルタミン酸神経系の過剰興奮、及び GABA/Glycine 含有ニューロンの脱抑制の関与を神経-グリア相互作用を含めた、時系列的メカニズムの解明に取り組んでいる。これらの基本的なメカニズムは最近、Woolf ら([Pain](#), 114:2005, 149-159) がグリア細胞の転写因子に時系列的变化が起きること、また Tanga ら ([Neuroscience](#), 140:2006, 1003-101) も、アストロサイトの関与を報告したが三叉神経脊髄路核における神経-グリア相互作用を時系列に解明したものはない。われわれは顔面部の神経因性疼痛や癌性疼痛をもたらす病態の初期での三叉神経脊髄路核におけるシナプス伝達の変調を明らかにしたが、グリア活性と密接な神経栄養因子の役割や、その治療の可能性については全く不明である。我々は最近、神経栄養因子誘導による治療が、神経細胞傷害の予防及び障害後の修復に極めて有用である可能性を見出した。

2. 研究の目的

本研究では神経因性疼痛の分子機構解明、つまり脊髄の神経-グリア相互作用の時系列的・局所的变化を解明し、神経栄養因子誘導による治療が予防的および慢性期に治療応用できるか否か、基礎的知見を得るために、(1) 癌性疼痛および神経因性疼痛の脊髄神経機構の解明。および(2) 神経栄養因子による治療の確立を目指して研究を行う。

3. 研究の方法

まず、培養系実験により、様々な細胞の機能評価の確立を目指し、さらにその系で神経栄養因子がどのように修飾しうるかを確かめる。その後、**神経-グリア反応とシナプス再構築および治療法の確立**について検討する。とくに、分子病理学的、遺伝子工学的検討をかさね、治療法について検討する。**治療法に関する検討では脳由来神経栄養因子(BDNF)**による治療、(2) 効果的な治療法の概念の確定とその確立に関する検討を行う。

- (1) 脳由来神経栄養因子(BDNF)による治療、
- (2) 効果的な治療法の概念の確定とその確立に関する検討を行う。

4. 研究成果

本研究では、ラットの顎・顔面部レベルにおける癌性疼痛および神経因性疼痛の病態について分子機構解、つまり脊髄の神経-グリア相互作用の時系列的・局所的变化を解明し、神経栄養因子誘導による治療が予防的および慢性期に治療応用できるか否か、基礎的知見を検討している。

神経因性疼痛および癌性疼痛モデル作成し、その組織切片での c-fos 遺伝子発現および DNA 断片化にたいする TUNEL 染色と astrocyte, s100, BDNF に対する免疫染色を検討した。また、apoptosis が caspase 活性、ラジカル、TNF α 他とどのような相互関係を有するかも検討した。その結果、caspase 阻害薬(ZVAD)、カタラーゼ、SOD (ラジカル捕捉剤)、TNF- 阻害薬を経静脈的に投与して遺伝子発現と細胞死の面よりの検討を以後に行う予定である。さらに s100 欠損マウスで神経因性疼痛モデルを作成し、アストロサイト-s100 蛋白の関与をさらに確認する予定である。

神経栄養因子誘導による治療が予防的および慢性期に治療応用できる最適な神経栄養因子の探索としてラット、マウス脳由来神経

細胞、神経幹細胞を培養し、神経栄養因子の産生促進活性評価と細胞内シグナル伝達の修飾活性を評価する予定である。末梢神経障害後の痛覚過敏実験で、4-メチルカテコールおよび活性の確認された神経栄養因子についても、脊髄細胞の修復作用を評価する予定である。癌性疼痛では癌細胞の眼下頬部の皮下注モデルでは接種後4~10日後に顔面領域の自発痛を観察し、9日以降に食欲減退を観察したが、アデノシン再取り込み阻害薬（プロペントフィリン）の投与で自発痛と食欲減退の軽減が観察された。

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10件)

Yamamoto T, Ono K, Nakanishi O, Inenaga K. Endothelin receptor-mediated responses in trigeminal ganglion neurons. J Dent Res. 2013, 92, 335-9. doi: 10.1002/ijc.28193.

Shiiba S, Tanaka T, Nakanishi O, Inenaga K, Morimoto Y. Can the neurovascular compression volume of the trigeminal nerve on magnetic resonance cisternography predict the success of local anesthetic block after initial treatment by the carbamazepine?, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2014,117(1):e15-21. doi: 10.1016/j.oooo.2012.03.029.

Sago T, Ono K, Nakanishi O, Inenaga K., Distinct time courses of microglial and astrocytic hyperactivation and the glial contribution to pain hypersensitivity in a facial cancer model., Brain Res. 2012,1457:70-80. doi: 10.1016/j.brainres.2012.03.039.

Shiiba S, Yamamoto S, Yasuda S,

Nakanishi O, Ishikawa T. Cutaneous magnetic stimulation reduces rat chronic pain via activation of the supra-spinal descending pathway. Cell Mol Neurobiol. 2012 Mar;32(2):245-53. doi: 10.1007/s10571-011-9756-4.

〔学会発表〕(計6件)

Nakanishi O, Ishikawa T, 4-Methylcatechol (4-MC), BDNF inducer, ameliorates Chronic Pain with Depression via. Prevention of trkB related Signaling. European Federation of IASP, 2013 Oct.10, Florence, Italy.

吉田充広、石川浩三、仲西修、石川敏三、GABA-A受容体(Bicuculline)誘発アロデニアにおける脊髄神経-glia機構、日本歯科麻酔学会、2013,10,2-4.

〔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0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

仲西 修 (NAKANISHI Osamu)

九州歯科大学・歯学部・名誉教授

研究者番号：50137345

(2) 研究分担者

石川 敏三 (ISHIKAWA Toshizo)

山口大学・医学(系)研究科(研究院)・
教授

研究者番号：90034991

椎葉 俊司 (SHIIBA Shunji)

九州歯科大学・歯学部・准教授

研究者番号：20285472

吉田 充広 (YOSHIDA Mitsuhiro)

九州歯科大学・歯学部・助教

研究者番号：40364153

原野 望 (HARANO Nozomu)

九州歯科大学・歯学部・助教

研究者番号：50423976