

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：16301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791550

研究課題名(和文) アデノシンレセプターを介する術後疼痛治療法の開発

研究課題名(英文) Treatment for postoperative pain through adenosine receptors

研究代表者

堀内 秀樹(Horiuchi, Hideki)

愛媛大学・医学部附属病院・講師(病院教員)

研究者番号：60598762

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では術後疼痛、神経障害性疼痛のモデルを作成し、アデノシン硬膜内投与の鎮痛効果を検討した。術後72時間後ではアデノシン硬膜内投与により神経障害性疼痛のモデルにおいては痛覚過敏が改善されたが、術後疼痛モデルでは痛覚過敏の改善は認められなかった。組織学的評価では他のモデルと比較し術後疼痛モデルでは脊髄後角のアデノシンA1 receptor蛋白が減少していた。これらの結果よりアデノシンは神経障害性疼痛では優れた鎮痛効果を発揮するが、術後疼痛においては脊髄後角のアデノシンA1 receptorが減少するため、その効果が弱まることが推測される。

研究成果の概要(英文)：To clarify the effects of adenosine on pain signals, we tested the intrathecal adenosine injection in two neuropathic pains (spinal cord compression and chronic constriction of sciatic nerve), and a postoperative pain (plantar incision). In all three kinds of pain models, significant shortening of the withdrawal latencies to thermal stimulation were detected from 24 hrs to 1 week after the surgery. At 72 hrs from after the surgery, intrathecal CI-adenosine injection inhibited hyperalgesia in the two neuropathic pain model, but did not inhibit in the postoperative pain model. Adenosine A1R mRNA expression significantly decreased in the plantar incision model. Adenosine A1R protein levels also decreased compared to the other two models and normal control. These results suggest that adenosine effectively inhibits pain signals in neuropathic pain, but is less effective in postoperative pain because of the decrease in adenosine A1 receptors.

研究分野：脊椎脊髄分野

キーワード：アデノシン 痛み 術後疼痛 神経障害性疼痛

1. 研究開始当初の背景

(1) 手術により発生する痛みは通常数日間で消退するが、その間の苦痛は患者にとって耐え難いものであり、外科医にとっては手術毎にほぼ必ず経験する問題である。消炎鎮痛剤の投与が基本であるが、必ずしも十分ではなく、オピオイド系の薬剤を併用することも少なくない。消炎鎮痛剤にもオピオイドにも効果の限界と副作用があり、この分野での新たな薬剤の登場が期待されている。しかし術後疼痛のメカニズムは必ずしも明らかでなく、どのメカニズムをブロックするのが最も効果的かなど不明な点が多い。

(2) アデノシンは神経細胞の膜電位を過分極に誘導し、神経活動を抑制する抑制系の物質であり体内のあらゆる所で神経興奮を抑制している。この機構を術後と鎮痛に利用できないかと考えた。我々はラット脊髄損傷モデルで起こる、下肢の知覚過敏に対してアデノシンの硬膜内投与が、強い鎮痛効果を発揮することを見つけた。末梢神経絞扼モデルではアデノシンに鎮痛効果があることは報告されており、脊髄損傷モデルでのアデノシンの鎮痛効果は我々が報告した。しかし未だ、術後疼痛モデルに対するアデノシンの効果を検討した論文はない。さらにアデノシンの作用に差が出るとすれば、その理由をアデノシンレセプターの変化に求めることは理にかなっていないが、アデノシンレセプターが神経障害や術後疼痛モデルで変化するかどうかを検討した論文はない。

2. 研究の目的

痛みにはそのメカニズムから様々なものがあり、ある鎮痛候補物がどのような痛みにも最も効果的かということについては不明な点が多い。本研究では坐骨神経絞扼及び脊髄損傷による神経障害性疼痛モデルと足底切開による術後疼痛モデルに対するアデノシンの効果を比較し、術後疼痛にアデノシンレセプターがどのように関与できるかを検証する。さらに両モデルでアデノシン A1 レセプターの量的な変化を mRNA と蛋白発現で比較し、アデノシンがどのような痛みにも、どの時期に効果的に作用するかを検討する。

3. 研究の方法

3~5ヶ月齢のWistar系雌ラットを用いた。侵害受容性疼痛のモデル(PI model)として、足底を1cm切開・縫合するモデルを作成した。神経障害性疼痛のモデルとしては坐骨神経を絞扼するモデル(CCI mode)と脊髄を第11胸椎レベルで20gの重錘を用いて20分間圧迫するモデル(SCI model)を作成した。アデノシンの効果を検討するため non selective adenosine receptor agonist である CI-adenosine を術後24時間後、72時間後に硬膜内投与し、その1時間後に両後肢足底部の熱刺激による withdrawal

latencyの変動を疼痛閾値として測定した。またアデノシン A1receptor に注目し、real time PCRを用いてそのmRNAの発現を評価し、同時に組織学的な評価も行った。

4. 研究成果

(1) 術後疼痛モデルでは処置後7日後まで疼痛閾値の低下が認められた。坐骨神経絞扼モデルでは処置後8週間疼痛閾値の低下が認められた。脊髄圧迫モデルでは処置後1日目より疼痛閾値が低下し、2日目から5日目まで有意に低下し、7日目には回復していた(図1)。

術後疼痛モデル 坐骨神経絞扼モデル 脊髄損傷モデル

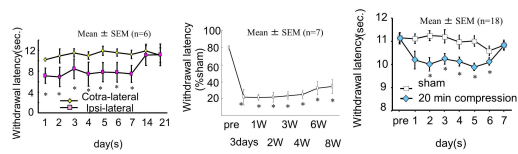
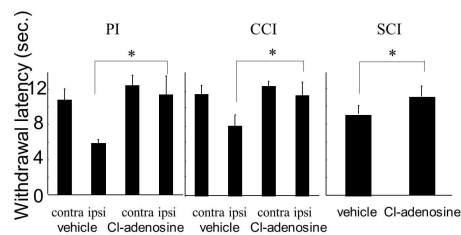


図1 痛覚閾値の経時変化

(2) 術後24時間後に CI-adenosine を硬膜内投与すると全てのモデルにおいて有意な疼痛閾値の上昇が認められた(図2a)。術後72時間後の CI-adenosine 硬膜内投与では神経障害性疼痛のモデルである坐骨神経絞扼モデル、脊髄圧迫モデルはともににより有意な疼痛閾値の上昇が認められたが、足底切開モデルでは CI-adenosine 硬膜内投与しても有意な変化は認められなかった(図2b)。

a) 24 hours



b) 72 hours

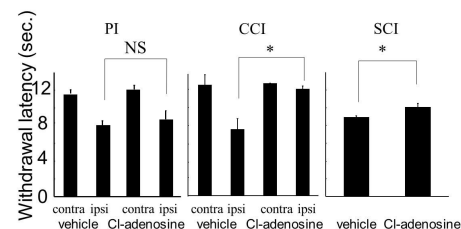


図2 CI-adenosine 硬膜内投与の効果

(3) モデルの違いによるアデノシンの鎮痛効果の差異のメカニズムを検証するため脊髄組織内での mRNA 発現の相違をしらべた。脊髄圧迫では圧迫部位の、坐骨神経絞扼モデル、術後疼痛モデルでは坐骨神経レベルの脊髄組織内での adenosine A1 receptor mRNA 発現の相違を real time PCR にて測定した。

adenosine A1 receptor mRNA 発現は処置後 24 時間では術後疼痛モデルはノーマルと比較し有意に低下していた。処置後 72 時間でも低下傾向であった (図 3)。

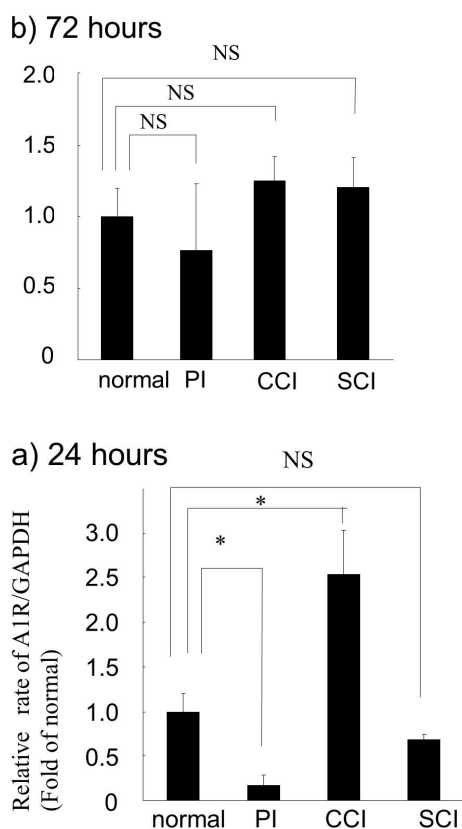


図 3 各モデルの Adenosine A1 receptor mRNA 発現の相違

(4) そこで実際に adenosine A1 receptor 蛋白発現を染色にて確認すると処置後 3 日後で術後疼痛モデルは adenosine A1 receptor 蛋白発現がノーマルと比較し低下

していた (図 4)。

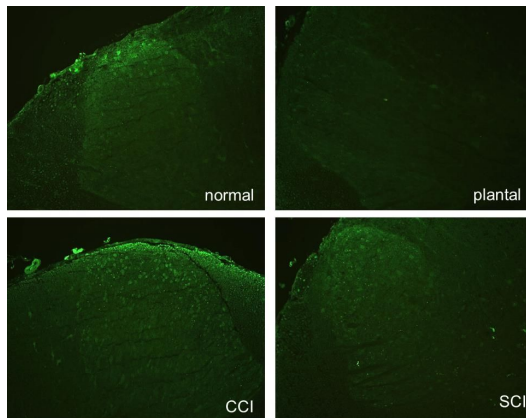


図 4 各モデル脊髄内 Adenosine A1 receptor の相違

(6) 神経障害性疼痛である坐骨神経絞扼モデル、脊髄圧迫モデルでは adenosine A1 receptor が維持されるためアデノシン硬膜内投与により処置後 1,3 日後でも鎮痛効果が得られたと考えられる。一方、術後疼痛モデルでは残存した adenosine A1 receptor により処置後 1 日後では鎮痛効果は見られたが、処置後 3 日後には adenosine A1 receptor が減少するため鎮痛効果が得られなくなったのではないかと考えられる。アデノシンの硬膜内投与は痛みの種類によりその効果発現時期が異なることが推察された。

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 1 件)

Yamaoka, G., Horiuchi, H., Morino, T., Miura, H., Ogata, T. Different Analgesic Effects of Adenosine between Postoperative and Neuropathic Pain Journal of Orthopedic Science. 査読あり, 18: 130-136. 2013

〔学会発表〕(計 2 件)

堀内秀樹、尾形直則、森野忠夫、山岡慎大朗、三浦裕正 術後疼痛と神経障害性疼痛におけるアデノシンの鎮痛機序の差異 第 42 回 日本脊椎脊髄病学会 2013.4.25-27 沖縄コンベンションセンター (沖縄市)

Horiuchi, H; Ogata, T; Morino, T;
Yamaoka, G; Miura, H; Hikita, A; Oshima,
Y; Imamura, T. Different Analgesic
Effects of Adenosine between
Postoperative and Neuropathic Pain
ORS(Orthopaedic Research Society)
Annual Meeting 2013.1.26-29 Sun
antonio,TX, USA
〔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：
出願年月日：
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

堀内 秀樹 (Horiuchi, Hideki)
愛媛大学・医学部附属病院・講師(病院
教員)
研究者番号：60598762

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：