

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 13 日現在

機関番号：13101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2012

課題番号：22659367

研究課題名（和文） QX-314 を応用した新たな疼痛管理法への展開

研究課題名（英文） Possibility of QX-314 as a novel therapeutic drug for neuropathic pain

研究代表者

瀬尾 憲司 (SEO KENJI)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：40242440

研究成果の概要（和文）：

N エチル臭化リドカインは TRPV1 チャンネルを通過して末梢神経内に入り、細胞内からナトリウムチャンネルをブロックする。本研究ではニューロパチーに対する効果を調べるために、ラットの三叉神経を切断し、逃避閾値が切断前よりも低い値を示した動物を用いてその麻酔・鎮痛効果を検討した。その結果、ニューロパチー群では逃避閾値が上昇しており、またこれは TRPV1 チャンネルの数が次第に増えていくことにより効果が増強したものと考えられた。

研究成果の概要（英文）：

A novel local anesthetic, QX-314 is known to have an effect of Na⁺ channel blockade. This action requires it to enter through TRIPV1 channel on the surface of the neuron and make a blockade action inside the neuron. Thus, we aimed to study the possibility of QX-314 in anti-nociceptive effect and investigated the effects of QX-314 on the withdraw threshold which was decreased by a resection of inferior alveolar nerve in the rats. The results were that QX-314 using together with capsaicin, the threshold became to be elevated. This was consistent with histological findings that TRIPV1 channels increased in the injured trigeminal nerve. These suggested that QX-314 has a potential to be used as a therapeutic tool for neuropathic pain.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,400,000	0	1,400,000
2011 年度	700,000	210,000	910,000
2012 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	2,800,000	420,000	3,220,000

研究分野：歯科麻酔学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：QX-314, リドカイン、ニューロパチー、TRPV1、PAIN、三叉神経

1. 研究開始当初の背景

2007 年、ハーバード大学の Binshtok と Woolf のグループは、N エチル臭化リドカイン(QX-314)が TRPV1 チャンネルを通過して末梢神経細胞内に入り、細胞内からナトリウム

チャンネルをブロックすることにより侵害受容信号の伝達を抑制することを発表した(Nature, vol448, 607-610, 2007)。この QX-314 は単独では神経には作用できないが、カプサイシンの刺激により TRPV1 が開放す

るところから細胞内に入り、ナトリウムチャンネルを内側からブロックし、ナトリウムイオンの細胞内への流入を阻害して神経細胞の脱分極を抑制する。

カプサイシンの受容体は損傷または炎症の刺激により知覚神経にのみ発現する。したがって QX-314 は TRPV1 のある知覚神経にのみ効果を示すことになる。したがって、これらの結果を応用すると正常な知覚には影響を及ぼすことなく痛覚伝達を遮断できる可能性がある。

2. 研究の目的

新しい局所麻酔薬でリドカインの誘導体である QX-314 は、単独投与では麻酔効果がないが、カプサイシンの同時投与によって知覚神経のみに作用する強力な麻酔効果を生じさせることができる。そこでこの QX-314 を局所麻酔に応用することによって、ニューロパシックペインにおける鎮痛効果獲得への可能性を探求する。

3. 研究の方法

(1) 膜電位伝搬の観察

成熟マウスから深麻酔状態で脳を取り出し、厚さ 400~600 μm の延髄スライス標本作製した。同スライスは膜電位感受性色素 Di-4ANEPS または Rhod-2 を使用して染色した後、求心路への電気刺激による脊髓路核尾側亜核における膜電位の興奮伝播または細胞内カルシウム濃度の時間的空間的变化における 2% QX-314 還流による影響を検討した。

(2) 行動学的分析

ラットの下歯槽神経を切断した後オトガイ部領域への機械的触刺激 8 グラム以下で逃避反応を示すものをニューロパシックペイン群 (NP) とした。カプサイシンと QX-314 (CAP-QX-314) を切断した側のオトガイ部に注射してその逃避閾値を測定した。また投与・測定した時期別に 2 週間後に投与・測定した群 (2week-NP)、3 週間後に投与・測定した群 (3week-NP)、4 週間後に投与・測定した群 (4week-NP) の 3 群に分けた。

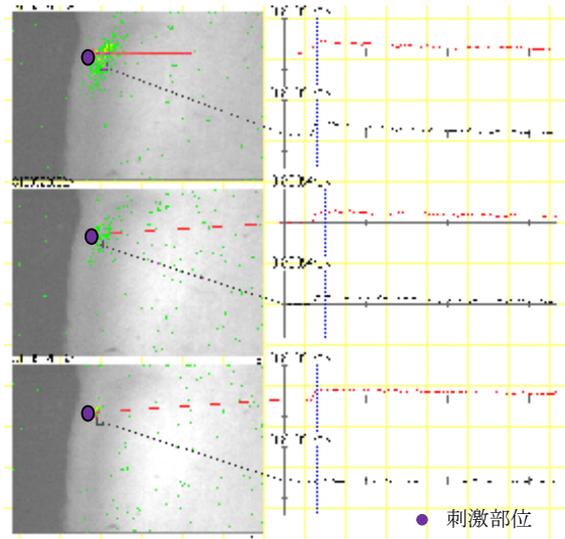
(3) 免疫組織化学的分析

三叉神経節における TRPV1 の発現様式を、神経切断後からの時期別 (2-4 週) に免疫組織学的手法を用いて比較検討した。

4. 研究成果

(1) 延髄三叉神経中継核における QX-314 の痛覚伝搬に及ぼす影響

カプサイシンと同時に QX-314 を還流した方が QX-314 のみで還流した方の尾側亜核内への興奮伝搬の広がり狭くなったことが観察された。



刺激強度 100 μA , 巾 100 μsec , 32 回加算

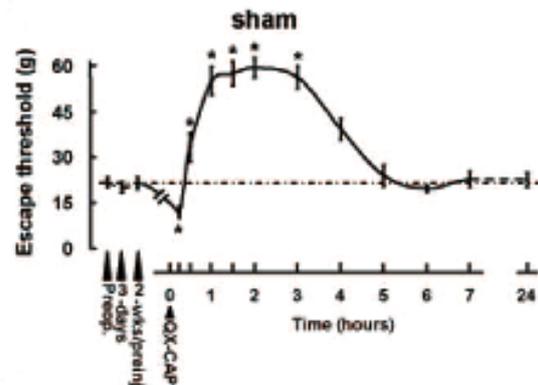
A: コントロール

B: 5mM QX-314 を還流

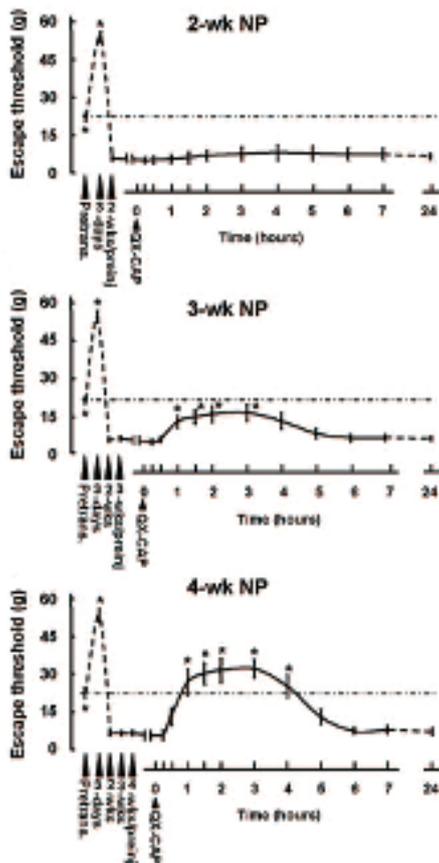
C: 1 μM カプサイシンと 5mM QX-314 を還流

(2) ニューロパシックペインにおける QX-314 の触覚閾値に及ぼす影響

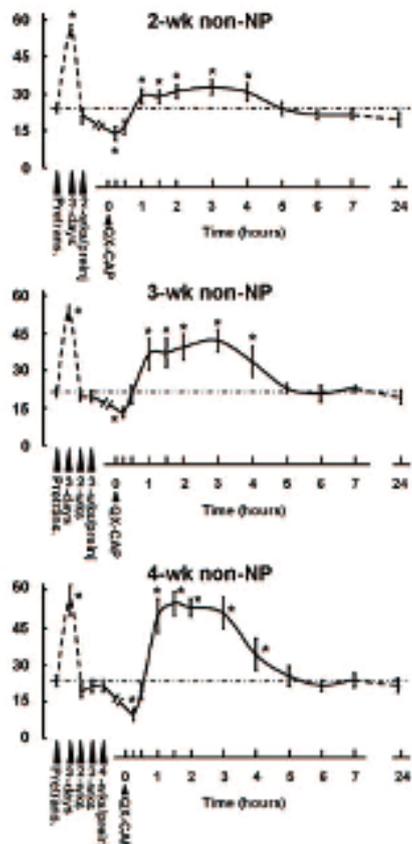
TRPV1 受容体を刺激するカプサイシンの単独投与は無損傷動物では逃避閾値を低下させたが、CAP-QX314 を投与すると麻酔作用のため閾値は上昇した。



NP 群は、神経切断の処置のため一時的に逃避閾値は上昇 (感覚喪失) するが、その後神経再生により閾値は神経切断前のレベルよりも低くなり、神経障害性疼痛を示した。このときの 2week-NP 群における CAP-QX314 投与は、逃避閾値に変化を示さないため、麻酔作用の発現がほとんど観察されなかった。3week-NP、4week-NP 群における CAP-QX314 投与は、神経切断から時間の経過が長いほど QX314 の麻酔作用の発現が観察された。

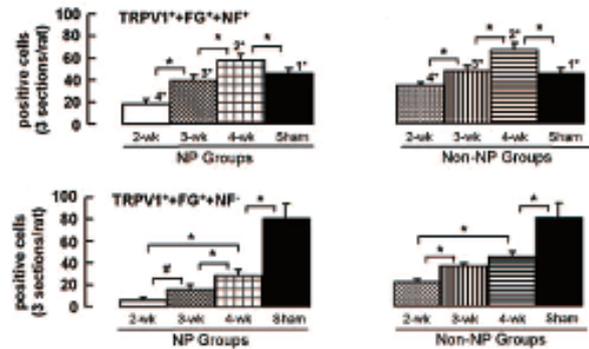


一方、無損傷動物と比べるとその効果は低いことが示された。



(3) 免疫組織学的検討

神経切断により神経障害性疼痛を発症した場合（とりわけ切断から早い時期）、おそらくC線維であろう細い神経線維においてTRPV1の発現数が減少していた。時間経過に従って、TRPV1の発現数は増加するが無損傷の場合と比べると少ないことが示された。



(4) 結論

カプサイシン併用により感覚神経だけを麻酔できるとして注目されているQX-314は、神経損傷を起因とする神経障害性疼痛には十分な麻酔効果を発現しない可能性が示唆された。QX-314の使用方法については、痛みの原因のバックグラウンドを充分考慮する必要がある。

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）

- 1) Zakir HM, Mostafaezur RM, Suzuki A, Hitomi S, Suzuki I, Maeda T, Seo K, Yamada Y, Yamamura K, Lev S, Binshtok AM, Iwata K, Kitagawa J. PLoS One. 2012;7(9):e44023. Epub 2012 Sep 4. Expression of TRPV1 channels after nerve injury provides an essential delivery tool for neuropathic pain attenuation.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

瀬尾 憲司 (SEO KENJI)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号：40242440

(2) 研究分担者

前田 健康 (MAEDA TAKEYASU)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号：40183941

北川 純一 (KITAGAWA JYUNICHI)
新潟大学・医歯学系・准教授
研究者番号：50373006

藤原 直士 (FUJIWARA NAOSHI)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号：70181419