

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 14 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K20094

研究課題名(和文) 脊髄後角GABAA受容体サブユニットの神経障害性疼痛における役割

研究課題名(英文) The role of GABAA receptor delta subunit in dorsal horn neuron

研究代表者

博多 紗綾 (Hakata, Saya)

大阪大学・医学部附属病院・特任助教(常勤)

研究者番号：00771031

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：神経障害性疼痛モデルマウスである坐骨神経結紮モデルマウス(Chronic Cuff Injury:CCI)では脊髄後角SG細胞におけるtonic電流が減少し、脊髄後角SG細胞のGABAA受容体のサブユニットの発現が低下している。本研究はCCIモデルマウスのGABAA受容体サブユニット選択的特異的アゴニストTHIPをCCIマウスの髄腔内に投与して疼痛閾値の改善を得た。加えてリアルタイムPCRによるmRNAの検証を行い、CCIマウスの熱刺激に対する疼痛閾値の低下の推移とリアルタイムPCR法によるGABAA受容体サブユニットのmRNAの発現量の減少の推移が合致していることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経障害性疼痛は慢性疼痛の大きな要因の一つである。交通事故、手術などによる神経損傷、帯状疱疹後神経痛など様々な原因で神経障害性疼痛は発症するが、メカニズムは未だに解明されていない。治療は薬物治療が主体となるが副作用も多く、難知性であり、患者のQOLを著しく障害する。より効果的で副作用を減らすために、メカニズムに沿った治療法の開発が、QOL向上のために強く望まれる。本研究は、近年その存在が明らかとなり注目を集めているGABAA受容体の介在性tonic電流が、神経障害性疼痛の発症と増悪のメカニズムにどのように関与するかを検討することで、神経障害性疼痛のメカニズムに沿った治療法の確立を目的とする。

研究成果の概要(英文)：Decreased gamma-aminobutyric acid (GABA)-mediated phasic inhibitory transmission in the spinal cord is thought to be responsible for the development of neuropathic pain. Using real-time polymerase chain reaction, we investigated the expression of the GABAA receptor subunit, which contributes to tonic current in the substantia gelatinosa(SG), in chronic constriction injury (CCI; a well-known model of neuropathic pain) mice. The expression of the subunit mRNA was reduced by 40% in the ipsilateral SG of the dorsal horn of CCI mice compared to naive mice. Intrathecal administration of subunit-preferring agonist 4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo (5,4-c)pyridine-3-ol (THIP) significantly improved thermal thresholds of the ipsilateral hindpaw (4.55 ± 0.78 to 6.56 ± 1.09 s from baseline to after injection, respectively, $P < 0.005$). GABAA receptor subunit-mediated tonic current contributes to thermal hypersensitivity of CCI mice.

研究分野：神経障害性疼痛

キーワード：Neuropathic pain CCI GABAA receptor Gaboxadol

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

神経障害性疼痛は難治性の慢性疼痛である。外科手術、事故による神経損傷、変形性脊椎症や帯状疱疹後神経痛など様々な要因で神経障害性疼痛は発症し得るが、そのメカニズムは未だに解明されていない。神経障害性疼痛は患者に痛みだけでなく ADL の低下や抑うつ・不安・破局的思考をもたらし、患者の QOL を低下させる。治療は内服による薬物治療が主体となるが鎮痛薬には副作用も多く、合併症の多い患者では長期投与が困難な場合もある。そのため、より効果的で副作用の少ない、メカニズムに沿った内服薬の開発が患者の QOL 向上のために強く望まれる。神経障害性疼痛では、脊髄における神経細胞の興奮性が増加する、あるいは抑制性が減少することでこのバランスが崩れ、末梢からの刺激入力に対し過剰に反応する状態となり、アロディニアが生じる。GABA をリガンドとする GABA_A 受容体は、脊髄後角神経細胞の抑制性神経伝達の担い手として非常に重要な役割を果たしている (Yoshimura M, and Nishi S., J Physiol 1995,29-38)。GABA_A 受容体を介するシナプス電流の tonic 電流の 2 種類がある (Farrant M, Nusse Z., Nat Rev neurosci 2005,215-229)。後者の Tonic 電流はシナプス外に漏出してきた低濃度の GABA が、シナプス外に存在する GABA に高い親和性を持つ GABA 受容体に結合し発生する電流である。申請者の所属教室では脊髄侵害性受容投射経路の介在性ニューロンである脊髄後角膠様質細胞 (substantia gelatinosa; SG 細胞) における tonic 電流の存在を初めて明らかにし (Takahashi A, et al, Neuroreport 2006,1331-1335)、その生理学的役割の解明の研究を行ってきた。過去の薬理学的実験及び分子生物学的実験から、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ サブユニットが GABA_A 受容体介在性 tonic 電流に関与することが明らかになった (Han SM, Youn DH, Neuroscience 2008,296-301、Maeda A, et al., Anesthesiology 2010,429-437)。当教室では、神経障害性疼痛モデルマウスである坐骨神経絞扼モデルマウス (Chronic Cuff Injury:CCI) の脊髄後角 SG 細胞において $\alpha 6$ サブユニット介在性 tonic 電流が減少していることを、電気生理学的実験および分子生物学的実験により明らかにした (Iura A, Takahashi A, European Journal of Pain 2016, 1678-1688)。

2 . 研究の目的

サブユニットの変化と CCI モデルマウスの疼痛の相関性について、また、THIP によるアロディニアの改善メカニズムについて検証し、神経障害性疼痛の治療の開発に役立てることを本研究の目的とする。

3 . 研究の方法

1)リアルタイム PCR 法と行動学実験を行い、GABA_A 受容体 サブユニットの発現量の変化が、CCI マウスの熱刺激および機械刺激アロディニアのどちらに、あるいは両方に関与するのかを継続的に検証する。

2) GABA_A 受容体 α サブユニット選択的アゴニスト (4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo [5,4-c]pyridine-3-ol ;THIP)を CCI モデルマウスの髄腔内に投与することにより、CCI マウスの疼痛閾値が変化するかどうかを検証する。

4 . 研究成果

リアルタイム PCR 法により検証した CCI マウス脊髄後角 SG 細胞における GABA_A 受容体 サブユニットの発現量は、CCI マウスの熱刺激に対する疼痛閾値の推移と合致して変化した。GABA_A 受容体 α サブユニット選択的アゴニスト (4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo [5,4-c]pyridine-3-ol ;THIP)を CCI モデルマウスの髄腔内に投与することにより、CCI マウスの熱に対するアロディニアの改善が認められることを確認した (Hakata S, Takahashi A, Journal of Pain and Relief 2018, 7:1, 1-6)。

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 2件）

1. 著者名 Saya Hakata	4. 巻 7
2. 論文標題 The Role of GABAA Receptor Subunit and its Agonist THIP in Thermal Hypersensitivity in a Mouse Model of Neuropathic Pain	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Pain and Relief	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） DOI: 10.4172/2167-0846.1000308	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Saya Hakata	4. 巻 7
2. 論文標題 The Role of GABAA Receptor Subunit and its Agonist THIP in Thermal Hypersensitivity in a Mouse Model of Neuropathic Pain	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Pain and Relief	6. 最初と最後の頁 308
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） DOI: 10.4172/2167-0846.1000308	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

大阪大学大学院医学系研究科 生体統御医学講座 麻酔集中治療医学 http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/anes/www/home.htm
--

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
---------------------------	-----------------------	----