

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：33902

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K20430

研究課題名(和文) 神経障害性疼痛における痛みと骨量減少の相互関係の解明

研究課題名(英文) Correlation between mechanical hypersensitivity and bone loss in neuropathic pain model mice

研究代表者

友寄 大介(兒玉大介)(Kodama, Daisuke)

愛知学院大学・薬学部・講師

研究者番号：40549979

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は神経障害性疼痛において痛みおよび骨量減少の相互関係を明らかにし、その発症メカニズムを明らかにするとともに新たな治療戦略を見出すことを目的として行なった。神経障害性疼痛モデルである坐骨神経部分結紮マウスにおいて、機械痛覚過敏および骨量減少がみられた。これらの症状は発症機序に共通項があるものの相互に強い増悪因子として働いてはいない事が示された。またNK1受容体遮断薬が鎮痛作用および骨量回復作用を示した事から、神経障害性疼痛における骨量減少にペプチド作動性知覚神経の異常興奮が関与し、NK1受容体が骨粗鬆症を伴う神経障害性疼痛の新たな治療ターゲットとなる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経障害性疼痛は神経の傷害あるいは機能障害を原因とする慢性疼痛の一種であり、従来の鎮痛薬が著効しないことから、難治性であり、新たな治療法の開発が望まれている。また、神経障害性疼痛患者においては痛みだけではなく、骨密度の低下が起こることが報告されている。本研究では神経障害性疼痛モデルマウスにおいて機械痛覚過敏および骨量減少が見られ、独立した症状であり、それぞれに治療が必要である事を示した。また骨量減少にペプチド作動性知覚神経の異常興奮が関与し、NK1受容体遮断薬が、痛覚過敏と骨量減少を共に緩和することから、骨粗鬆症を伴う神経障害性疼痛の新たな治療ターゲットとなる可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：The aim of the present study was to reveal the mechanism of osteoporosis induced by neuropathic pain and to provide a molecular basis for a therapeutic approach in neuropathic pain patients accompanied by osteoporosis. The results in this study demonstrated that partial sciatic nerve ligation induced mechanical hypersensitivity and bone loss. Although there was a significant correlation between these symptoms, they were likely to be independent phenomena. Chronic treatment with pregabalin, an analgesic frequently used for neuropathic pain, attenuated the neuropathic pain, but not the bone loss, while netupitant, an inhibitor of NK1 substance P(SP) receptor, remedied both the neuropathic pain and bone loss in PSNL mice. These results suggest that hyperactivity of SP-containing sensory nerves is involved in both the mechanical hypersensitivity and bone loss induced by partial sciatic nerve ligation. NK1 receptors can be a therapeutic target for neuropathic pain accompanied by osteopenia.

研究分野：薬理学

キーワード：神経障害性疼痛 骨粗鬆症 NK1受容体遮断薬

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

神経障害性疼痛は神経の傷害あるいは機能障害を原因とする慢性疼痛の一種であり、従来の鎮痛薬が著効しないことから、難治性であり、新たな治療法の開発が望まれている。また、神経障害性疼痛患者においては痛みだけではなく、骨密度の低下が起こることが報告されている。骨代謝は機械刺激による影響を受けることが知られており、脱負荷による骨量減少が起こることから、痛みによる体動の減少、即ち機械刺激の減少が骨量減少の原因と考えられてきた。一方、近年、感覚神経系が骨代謝において重要な役割を果たしている事が明らかとなり、神経障害性疼痛においても感覚神経の変性が骨量減少の原因となっている可能性が考えられる。骨粗鬆症が痛みの原因となることは広く知られており、骨量減少が神経障害性疼痛の痛みを増悪している可能性も考えられる。以上のことから、神経障害性疼痛においては痛みと骨量減少がお互いの増悪因子として働いている可能性が考えられ、痛みと骨量減少の両方に対するアプローチが有効な治療法の開発につながる可能性が考えられる。

2. 研究の目的

神経障害性疼痛において痛みおよび骨量減少の相互関係を明らかにし、その発症メカニズムを明らかにするとともに新たな治療戦略を見出すことを目的としている。

3. 研究の方法

神経障害性疼痛モデルマウスとして、坐骨神経部分結紮モデル (Partial Nerve Ligation; PSNL モデル) を使用した。また対照として神経の結紮のみを省いた sham 手術を施したマウスを用いた。痛みの評価として、von Frey filament を用いた up-down 法により、機械刺激に対する 50% 逃避閾値を算出した。骨の評価として、マイクロ CT スキャナー (μ CT) を用いた海綿骨構造解析を行った。

4. 研究成果

(1) PSNL モデルにおける機械痛覚過敏と骨量減少

PSNL モデルでは坐骨神経結紮から 3 日後から機械刺激に対する逃避閾値の有意な低下が見られた。逃避閾値の低下幅は手術 14 日後に最大となり、56 日後まで持続した。この結果は従来の報告と概ね一致するもので、機械痛覚過敏が安定的に持続することが確認された。手術から 14 日後、28 日後、56 日後に骨標本を採取し、坐骨神経支配領域である大腿骨遠位端の海綿骨構造解析を行った結果、いずれの時点においても PSNL マウスでは神経結紮側において骨密度、骨梁幅、骨梁数の有意な低下が見られ、同様に骨梁間隔、Trabecular bone pattern factor、Structure model index の有意な上昇が見られた。これらの骨パラメータ変化はいずれも骨量減少または骨強度の低下を示唆するものである。加えて、大腿神経支配領域である大腿骨骨頭部においても同様の変化が確認された。また 50% 逃避閾値と骨密度の間に有意な相関関係が見られた。以上の結果より、PSNL マウスは機械痛覚過敏と同時に骨粗鬆症を発症し、これらの症状が長期に渡り持続することが示された。PSNL マウスが神経障害性疼痛患者における骨量減少を反映しており、そのメカニズムおよび治療法を検討する上で有用なモデルとなる可能性が考えられる。

(2) 神経障害疼痛治療薬 pregabalin による影響

現在、臨床において神経障害性疼痛治療薬として広く使用されている pregabalin を手術 7 日後から 3 週間連続投与することで、PSNL マウスにおける機械痛覚過敏は有意に緩和された。一方で、pregabalin は sham 手術マウス、PSNL マウスいずれの骨パラメーターに対しても影響を与えず、骨量減少は緩和されなかった。先行研究において、後肢に対する荷重は機械痛覚過敏に伴い減少し、鎮痛薬によって痛みが緩和されると荷重も増加することが報告されている。しかし、本研究では pregabalin によって骨量減少は改善されていないことから、荷重の減少は PSNL モデルにおける骨量減少には寄与していない可能性が考えられる。加えて、Pregabalin は主に下行性疼痛抑制系を増強し、脊髄以降の痛みの伝達を抑制することで鎮痛効果を発揮すると考えられていることから、pregabalin によって影響を受けない PSNL マウスの骨量減少には主に末梢神経系が関与していると考えられる。

(3) NK₁ 受容体遮断薬 netupitant による影響

痛覚伝達を担う末梢神経にはグルタミン酸作動性神経とサブスタンス P などの神経ペプチドを伝達物質とするペプチド作動性神経がある。サブスタンス P の受容体である NK₁ 受容体を遮断する netupitant を手術 7 日後から 3 週間連続投与した結果、PSNL マウスにおける機械痛覚過敏および骨量減少が共に緩和された。骨量減少の回復は大腿骨遠位端だけではなく、大腿骨骨頭部においても見られた。これらの結果は神経の損傷によって、残存した周囲の神経活動が亢進し、痛覚過敏や骨量減少を引き起こしている可能性を示唆している。加えて、NK₁ 受容体遮断薬が骨粗鬆症を伴う神経障害性疼痛に対して有効な治療薬となる可能性が示唆された。

(4) 骨粗鬆症治療薬 PTH および alendronate による影響

PSNL マウスにおいて、骨量減少が機械痛覚過敏に寄与しているかどうかを検討するため、骨形成促進作用を持つ PTH および骨吸収抑制作用を持つ alendronate を用いて実験を行なった。

骨量を維持するため、手術7日前から予防的に投与開始し、手術2週間まで連続的に投与した結果、いずれの薬物投与群も骨密度は対照群と同程度以上であり、50%逃避閾値の低下はわずかだが、有意に緩和された。これらの結果は骨粗鬆症を伴う神経障害性疼痛においては骨量減少が痛みの増悪因子として、わずかながら、寄与している可能性を示唆している。

(5) 三環系抗うつ薬 amitriptyline による影響

三環系抗うつ薬 amitriptyline は臨床において神経障害性疼痛に対して最も高い有効性を示すが、長期投与による骨折リスクの増大が懸念されており、その使用には注意が必要である。Amitriptyline の鎮痛作用はノルアドレナリンの再取り込み阻害によるノルアドレナリンの作用増強によって脊髄の α_2 アドレナリン受容体 (α_2 -AR) が活性化されることで発揮されていると考えられている。一方、近年、交感神経活動の亢進が β_2 アドレナリン受容体 (β_2 -AR) の活性化を介して骨吸収を促進することが明らかにされたことから、amitriptyline による骨折リスクの増大に β_2 -AR の活性化を介した骨量減少が関与している可能性が考えられる。したがって、amitriptyline と β -AR 遮断薬の併用により、鎮痛作用に影響を与えず、骨折リスクの増大を軽減できる可能性が考えられる。

手術7日後に浸透圧ポンプを皮下に埋設し、amitriptyline を3週間持続投与した結果、用量依存的な鎮痛作用が見られた。一方、低用量では神経結紮した後肢の骨量減少を抑制したものの、高用量では両側に骨量減少が見られ、特に神経結紮側では顕著な骨量減少が見られた。

一方、 α_2 -AR 遮断薬 yohimbine との併用により、amitriptyline の鎮痛作用は完全に消失し、低用量における神経結紮側での骨量回復作用も見られなくなった。また β -AR 遮断薬 propranolol との併用により、amitriptyline の鎮痛作用は影響を受けず、低用量だけではなく高用量においても神経結紮側の骨量回復作用が見られた。一方、高用量における両側性の骨量減少については β -AR 遮断薬によって影響を受けなかった。

以上の結果より、amitriptyline は低用量では α_2 -AR シグナルの増強を介した鎮痛作用および骨保護作用を示すが、より強い鎮痛作用を目的として高用量で用いると β -AR シグナルの増強を介した骨吸収促進によって骨量の低下、ひいては骨折リスクの増大につながると考えられる。 β -AR 遮断薬との併用は、amitriptyline の鎮痛作用に影響を与えず、骨量を回復することから amitriptyline による骨折リスクの増大を軽減する可能性が示唆された。

(6) 総括

本研究は神経障害性疼痛において痛みおよび骨量減少の相互関係を明らかにし、その発症メカニズムを明らかにするとともに新たな治療戦略を見出すことを目的として行なった。PSNL マウスにおいて機械痛覚過敏と骨量減少に有意な相関関係が見られた(結果1)。一方、pregabalin 投与により十分な鎮痛作用が見られたにも関わらず、骨量減少は影響を受けなかった(結果2)。さらに骨粗鬆症治療薬によって骨量減少を抑えたにも関わらず、機械痛覚過敏の回復はわずかであった(結果4)。これらの結果より、PSNL マウスにおける機械痛覚過敏と骨量減少は発症メカニズムに共通項があると考えられるが、相互に増悪因子として大きな役割を果たしているとは考えにくい。また十分な鎮痛によって骨量の回復が見られなかったことから、痛覚過敏と骨量減少に対して、それぞれ治療を行う必要性があると考えられる。

神経障害性疼痛の治療薬として頻用される pregabalin は長期投与により十分な鎮痛作用が見られたが、骨量減少は改善しなかった(結果2)。神経障害性疼痛に高い有効性を示すことが知られる amitriptyline は低用量では鎮痛作用と骨量回復作用が見られたが、高用量では両側性の骨量減少が起こり、特に神経障害側で強く現れた。神経障害側での骨量減少は β -AR 遮断薬との併用により緩和されたが、両側性の骨量減少は依然として残っており、高用量の amitriptyline による骨折リスク増大の危険性は残るものと考えられる(結果5)。骨粗鬆症を伴う神経障害性疼痛に対して amitriptyline を使用する際には、出来るだけ低用量で、かつ β -AR 遮断薬と併用することが有効である可能性が示された。

また NK_1 受容体遮断薬 netupitant が PSNL マウスにおいて単独で鎮痛作用および骨量回復作用を示したことから(結果3)、神経障害性疼痛における骨量減少にペプチド作動性知覚神経の異常興奮が関与すると考えられ(図1)、 NK_1 受容体が骨粗鬆症を伴う神経障害性疼痛の新たな治療ターゲットとなる可能性が示唆された。

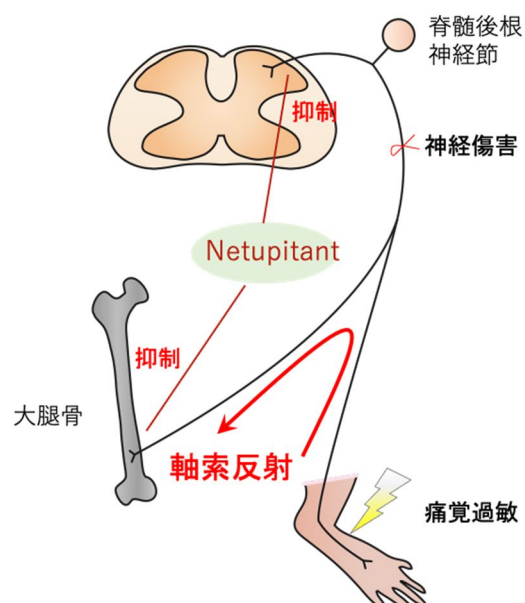


図1. 神経傷害による痛覚過敏および骨量減少と NK_1 遮断薬の作用

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 兒玉大介, 大井義明, 榎彰
2. 発表標題 神経傷害による痛みおよび骨減少に対するアミトリプチリンの治療効果
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 兒玉大介, 大井義明, 榎彰
2. 発表標題 骨粗鬆症を伴う神経障害性疼痛モデルマウスにおけるamitriptylineの骨保護作用
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 兒玉大介, 大井義明, 榎彰
2. 発表標題 神経障害性疼痛モデルマウスに対するNK1受容体遮断薬の鎮痛および骨減少抑制作用
3. 学会等名 第64回日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Daisuke Kodama, Yoshiaki Ohi, Akira Haji
2. 発表標題 Therapeutic effects of an NK1 receptor antagonist on mechanical hypersensitivity and bone loss in partial sciatic nerve ligated mice
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 兒玉大介、大井義明、樫彰
2. 発表標題 Change of bone metabolism in partial sciatic nerve ligated mice
3. 学会等名 第90回日本薬理学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 兒玉大介、大井義明、樫彰
2. 発表標題 神経障害性疼痛モデルマウスにおける骨量減少
3. 学会等名 第37回歯科薬物療法学会学術大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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