

平成 21 年 5 月 10 日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2006～2008

課題番号：18390426

研究課題名（和文） N-acetyl-aspartyl-glutamate の生体内での役割

研究課題名（英文） Role of N-acetyl-aspartyl-glutamate (NAAG) on nociceptive transmission

研究代表者

山本 達郎（YAMAMOTO TATSUO）

熊本大学・大学院医学薬学研究部・教授

研究者番号：20200818

研究成果の概要：

N-acetyl-aspartyl-glutamate (NAAG) は、哺乳動物の中樞神経系に存在する神経伝達物質の中で 3 番目に多いものである。NAAG はそれ自身が mGluR3 の作動物質であるが、NAAG が NAAG peptidase により分解されると N-acetyl-aspartate (NAA) と glutamate となる。従って、NAAG は分解されると NAAG の作用は無くなるが、glutamate が産生されることにより mGluR3 だけでなくその他の glutamate の受容体が活性化されることとなる。従って NAAG を単純に投与することでは NAAG の役割を明らかにさせることは出来ない。そこで NAAG の分解酵素である NAAG peptidase (GCP II 及び GCP III) の阻害薬を用いて、glutamate を増加させることなく内因性の NAAG を増加させ、NAAG の侵害刺激伝達に対する役割を検討した。

今回の研究の前に、炎症性疼痛モデル及び神経障害性疼痛モデルにおいて NAAG peptidase inhibitor の静脈内投与・髄腔内投与にて鎮痛効果が見られることを報告している。今回の研究では、NAAG peptidase inhibitor を炎症の局所、もしくは脳室内へ投与することにより炎症性疼痛モデルにおいて良好な鎮痛が得られること見いだした。

NAAG peptidase inhibitor が鎮痛薬として有望なものである可能性が示唆された。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	8,100,000	1,825,000	9,925,000
2007 年度	3,300,000	990,000	4,290,000
2008 年度	2,500,000	750,000	3,250,000
年度			
年度			
総計	13,900,000	3,565,000	17,465,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：NAAG peptidase inhibitor、鎮痛、脳室内投与、局所投与

## 1. 研究開始当初の背景

N-acetyl-aspartyl-glutamate (NAAG) は中枢神経系で mGluR3 (Group II mGluR) の内因性作動物質として働いている。また、NAAG peptidase にて分解されると Glu を産生する。

しかしながら、NAAG の生体内での役割に関しては十分にはわかっていない。

我々のグループでは、NAAG peptidase inhibitor を全身投与、髄腔内投与するとホルマリンテスト、カラゲニンテストなどの炎

症性疼痛モデル、また坐骨神経部分結紮モデル（神経障害性疼痛モデル）で鎮痛効果を示すことが報告してきている。

## 2. 研究の目的

今回の研究の目的は、脳室内・炎症の局所に NAAG peptidase inhibitor を投与した際に鎮痛効果が得られるかどうかについて検討することにある。また、NAAG peptidase inhibitor が鎮痛効果を発揮するメカニズムについても検討する。

## 3. 研究の方法

### (1) 使用した薬物

NAAG peptidase inhibitor として、ZJ-43、2-PMPA を用いた。Group II mGluR agonist として SLX3095-1、APDC を用いた。Group II mGluR antagonist として LY341495 を用いた。

### (2) 動物実験モデル

ラット炎症性疼痛モデルとして、ホルマリンモデル（5%ホルマリン 50・l を足底に皮下注）、カラゲニンモデル（カラゲニン 2mg を足底に皮下注）を、生理的疼痛モデルとして 52.5 ホットプレートテストを用いた。

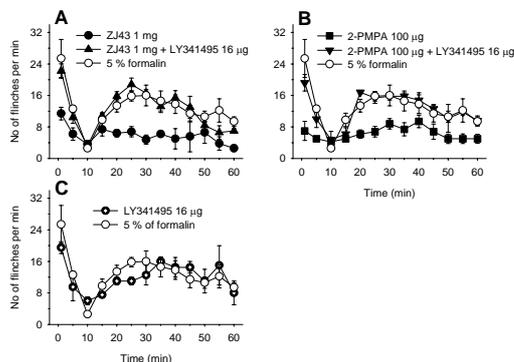
(3) 局所投与の研究では、薬物をホルマリン、カラゲニンに混じて投与した。脳室内投与の研究では、ホルマリンモデル・ホットプレートテストを用いて検討した。

## 4. 研究成果

### (1) 局所投与

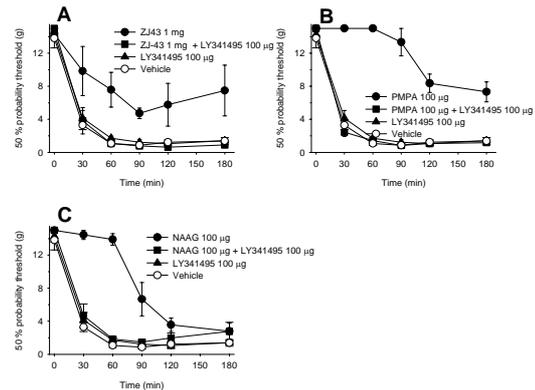
ZJ43、2-PMPA、SLX3095-1、APDC のいずれをホルマリンもしくはカラゲニンと混じて投与すると鎮痛効果が得られ、その効果は LY342495 にて拮抗できた。NAAG peptidase inhibitor は炎症の程度には影響しなかった。

図 1



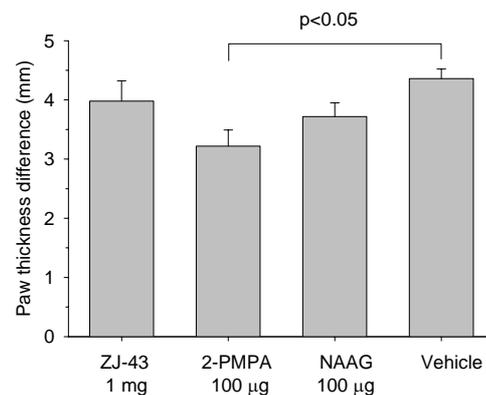
ホルマリンテスト時に局所に ZJ43 または 2-PMPA を投与したときの効果。ZJ43、2-PMPA はともに痛みの程度を抑制している。またこれらの効果は、LY341495 にて拮抗される。

図 2



カラゲニンテスト時に局所に ZJ43 または 2-PMPA を投与したときの効果。ZJ43、2-PMPA はともに痛みの程度を抑制している。またこれらの効果は、LY341495 にて拮抗される。

図 3



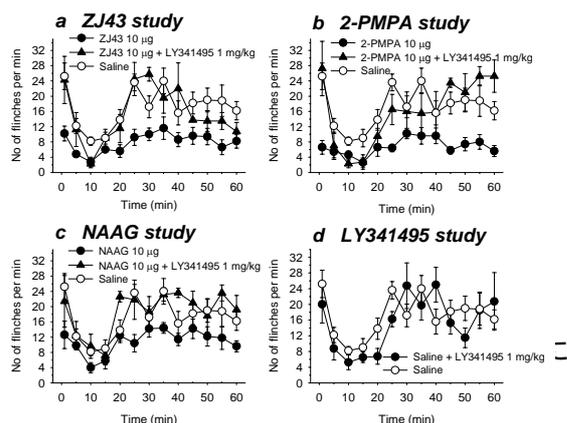
カラゲニンテストで、ZJ43、NAAG は炎症の程度に影響を与えなかった。2-PMPA のみは炎症の程度を軽減したが、そのメカニズムは不明である。

縦軸は、カラゲニンによる浮腫の程度。

### (2) 脳室内投与

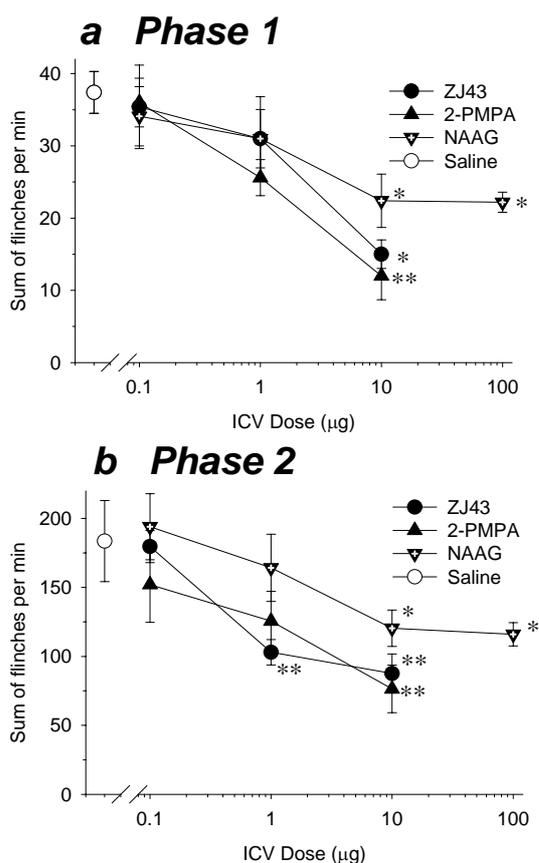
ZJ43、2-PMPA 脳室内投与にて、ホルマリンモデルでは鎮痛効果を認めたが、ホットプレートテストでは、鎮痛効果を認めなかった。これらの効果は、局所投与時と同様に、LY341495 にて拮抗できた。従って、NAAG peptidase inhibitor の効果は、mGluR3 を介したものであることが示唆された。

図 4



ホルマリンテストに対する脳室内 ZJ43, 2-PMPA, NAAG 投与の効果。いずれの NAAG peptidase inhibitor も鎮痛効果をも有し、その効果は LY341495 にて拮抗された。従って、上位中枢でも NAAG は mGluR3 を介して鎮痛効果を発揮することが示唆された。

図 5



Dose-response curve。いずれの薬物も投与量依存性に痛みの程度を抑制する。

## 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 4 件)

Yamamoto T, Kozikowski A, Zhou J, Neale JH (2008) Intracerebroventricular administration of N-acetylaspartylglutamate (NAAG) peptidase inhibitors is analgesic in inflammatory pain. Mol Pain 4, 31. 査読有り

Yamamoto T, Saito O, Aoe T, Bartoiozzi A, Sarva J, Kozikowski A, Wroblewska B, Bzdega T, Neale, JH (2007) Local administration of N-Acetylaspartylglutamate (NAAG) peptidase inhibitors is analgesic in peripheral pain in rats. Eur. J. Neurosci. 25, 147-158. 査読有り

山本達郎 (2007) N-acetyl-aspartyl-glutamate (NAAG)と鎮痛 医学のあゆみ 223, 755-759. 査読有り

Saito, O., Aoe, T., Kozikowski, A., Sarva, J., Neale, J.H., Yamamoto, T. (2006) Ketamine and N-acetyl-aspartyl-glutamate peptidase inhibitor exert analgesia in the bone cancer pain. Can J Anesth 53, 891-898. 査読有り

[学会発表](計 4 件)

Yamamoto, T. (2009) Role of N-acetylaspartylglutamate (NAAG) in the nociceptive transmission. The 1<sup>st</sup> International Symposium on Pain Control and Research in Nagasaki. March 13-14, 2009 (Ryoujyun Auditorium, Nagasaki University, Nagasaki)

Yamamoto T, Kozikowski, Zhou J, Neale JH (2008) Intracerebroventricular administration of N-Acetyl-aspartyl-glutamate (NAAG) peptidase inhibitors is analgesic in inflammatory pain. 38<sup>th</sup> Annual Meeting, Society of Neuroscience (Washington DC, November 15-19)

Yamamoto T, Neale JH (2006) Peripherally administered N-acetyl-aspartylglutamate (NAAG) peptidase inhibitors produce an analgesic effect in the rat inflammatory pain models. FENS Forum 2006 (Vienna, July 12, 2006)

山本達郎 (2006) NAAG Peptidase  
Inhibitor 局所投与の炎症性疼痛に対  
する効果 平成18年度生理研究学会  
「痛みの分子機構と治療戦略研究会」  
(平成18年11月15~16日) 岡崎

〔その他〕

(<http://www.molecularpain.com/content/4/1/31>)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山本 達郎 (YAMAMOTO TATSUO)  
熊本大学・大学院医学薬学研究部・教授  
研究者番号：20200818

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし