

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2006年～2009年

課題番号：18613015

研究課題名 (和文) 脊髄疼痛制御機構におけるノシセプチンの相反性二重作用の解明

研究課題名 (英文) Study for reciprocal double effects of nociceptin on spinal pain transmission.

研究代表者

渡辺 千寿子 (WATANABE CHIZUKO)

東北薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：90296020

研究分野：時限

科研費の分科・細目：疼痛学

キーワード：ノシセプチン、疼痛伝達、鎮痛作用、神経性御、脊髄

### 1. 研究計画の概要

Nociceptin は、17 個のアミノ酸からなる内因性オピオイドペプチドであり、opioid receptor like-1 (ORL-1) 受容体の内因性リガンドとして知られている。興味深いことに nociceptin は、脳室内投与および脊髄くも膜下腔内 (i. t.) 投与のいずれにおいても、鎮痛作用および発痛作用といった相反する作用を発現することが報告されている。この現象は、nociceptin が脳内や脊髄の複数の神経ネットワークの中で、疼痛伝達ならびに疼痛制御に関わる神経伝達物質として複合的に働いていることを示している。また、nociceptin のマウスへの i. t. 投与により誘発される疼痛関連行動は、nociceptin の代謝物である nociceptin(1-7)、nociceptin(1-9)、nociceptin(1-13) の併用により完全に抑制され、nociceptin を介した脊髄疼痛伝達には nociceptin 代謝物による抑制的制御機構が存在することが報告されているが、nociceptin を介した脊髄疼痛伝達機構、特に各種神経系との相互制御に関する詳細については未だ不明である。そこで本研究においては、(1) nociceptin を介した疼痛伝達機構について各種神経系による相互制御を含め解明する、(2) nociceptin 代謝物による

nociceptin 誘発疼痛関連行動の抑制的制御が、疼痛伝達神経経路のどの部位で行われているかを解明する、(3) nociceptin の鎮痛作用および発痛作用に関する ORL-1 受容体の脊髄疼痛伝達神経経路における局在を明らかにするとともに、ORL-1 受容体がそれぞれいずれのスプライスバリエーションであるかを解明することにより、脊髄疼痛伝達系ならびに疼痛制御系における nociceptin の役割を神経生理学的に解明する、(4) 神経障害性疼痛の形成・維持に対する内因性 nociceptin およびその代謝物の関与を解明することにより、nociceptin および ORL-1 受容体の関連薬物が神経障害性疼痛の予防薬ならびに治療薬となり得る可能性を模索する。

### 2. 研究の進捗状況

現在まで、(1) nociceptin の i. t. 投与により誘発される疼痛関連行動の発現には、GABA 神経上に存在する ORL-1 受容体の活性化を介した脱抑制による histamine 神経系の活性化と、それに伴う substance P および glutamate の遊離増加が関与している、(2) cannabinoid 受容体拮抗により疼痛関連行動が発現することから、内因性 cannabinoid もまた脊髄における疼痛制御物質である可能性がある、(3) 内因性

polyamineである spermidineにより疼痛関連行動が発現し、その発現には histamine 神経系は関与せず、一次知覚神経およびグリア細胞からの substance P や glutamate の遊離が関与する、(4) nociceptin の N 末端代謝物である nociceptin (1-7)、nociceptin (1-9) および nociceptin (1-13) は、nociceptin 誘発疼痛関連行動を有意に抑制し、さらにこれらの N 末端代謝物は substance P および NMDA 誘発疼痛関連行動に対して何ら影響を与えない、(5) nociceptin の C 末端代謝物は、ORL-1 受容体を直接刺激するのではなく、nociceptin (14-17) は間接的に nociceptin の遊離を誘発することにより、一方 nociceptin (12-17) および nociceptin (13-17) は histamine H<sub>1</sub> 受容体を直接的に刺激することによって疼痛関連行動を発現する、(6) 神経障害性疼痛モデルマウスにおいては、nociceptin や histamine などの疼痛伝達物質に対する感受性が亢進し、極めて低用量の i. t. 投与によっても疼痛関連行動が発現し、その発現には histamine 神経系は関与せず、グリア細胞の NMDA 受容体が関与することを明らかにした。

### 3. 現在までの達成度

・やや遅れている

その理由として、Nociceptin の C 末端代謝物である nociceptin (12-17) および nociceptin (13-17) が histamine H<sub>1</sub> 受容体を直接的に刺激することによって nociceptin 類似の疼痛関連行動を発現させることを発見したことから、H<sub>1</sub> 受容体結合実験を行うことにより直接的証明を試みた。H<sub>1</sub> 受容体結合実験のための標識化合物は、<sup>3</sup>H-pyrilamine および <sup>3</sup>H-histamine と限られており、また中枢神経組織を用いた H<sub>1</sub> 受容体結合実験の報告がほとんどないことから、実験は難航を極め、多大な時間を浪費することとなった。

### 4. 今後の研究の推進方策

上記「研究計画の概要」の(1)および(2)については、既に大部分の実験は終了している。そのため、平成21年度の研究の大部分は

(4)に関するものとなる。(3)に関しては、本研究課題が採択された後に ORL-1 受容体の新たな exon が発見された反面、ORL-1 受容体におけるスプライスバリエーションの存在そのものが否定されるようになったため、本研究課題の実験計画から削除することとした。

### 5. 代表的な研究成果

(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5件)

(1) Intrathecal high-dose histamine induces spinally-mediated behavioral responses through a polyamine site of NMDA receptors. Chizuko Watanabe, Tohru Orito, Hiroyuki Watanabe, Hirokazu Mizoguchi, Akihiko Yonezawa, Kazuhiko Yanai, Jalal I. Mobarakeh, Kenji Onodera, Tsukasa Sakurada, Shinobu Sakurada, Eur. J. Pharmacol., 581, P. 54-63 (2008) 査読；有

(2) Possible involvement of endogenous nociceptin/orphanin FQ in the pain-related behavioral responses induced by its own metabolite, nociceptin/orphanin FQ(14-17). Hiroyuki Watanabe, Hirokazu Mizoguchi, Tohru Orito, Sou Katsuyama, Akihiko Yonezawa, Chizuko Watanabe, Tsukasa Sakurada, Shinobu Sakurada, Peptides, 28, p.670-677 (2007) 査読；有

【学会発表】(計20件)

(1) ノシセプチン代謝物ノシセプチン(12-17)の脊髄くも膜下腔内投与誘発性疼痛関連行動発現機構；加藤慧、溝口広一、渡辺千寿子、米澤章彦、櫻田忍  
第12回日本ヒスタミン学会、2008年10月、徳島

(2) スペルミジン誘発性疼痛関連行動の発現機序について；齋藤真奈美、渡辺千寿子、溝口広一、米澤章彦、櫻田忍  
第114回日本薬理学会近畿部会、2008年11月、神戸