

平成 22 年 5 月 14 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2010

課題番号：19591005

研究課題名（和文）片頭痛におけるASICの役割 - 片頭痛動物モデルを用いた検討

研究課題名（英文）The role of ASIC for pathophysiology of migraine

研究代表者

清水 利彦（SHIMIZU TOSHIHIKO）

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号：40265799

研究代表者の専門分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：片頭痛、TRPV1、ASIC

1. 研究計画の概要

本研究は片頭痛の病態へのASIC (acid sensing ion channel) および TRPV1 受容体 (the transient receptor potential vanilloid subfamily member 1) の関与を検討するものである。片頭痛の病態には、血管反応性の異常に加え、三叉神経と硬膜の神経原性炎症が関与していると考えられている。この神経原性炎症にASIC やTRPV1が関与していると考え、下記の計画を行った。

(1) ASIC およびTRPV1の硬膜および三叉神経血管系の分布の検討

(2) ASICおよびTRPV1の三叉神経血管系における機能の検討

これらの研究により、脳硬膜の片頭痛発作への関与を検討する。

2. 研究の進捗状況

(1) ASIC およびTRPV1の硬膜および三叉神経血管系の分布の検討

ASIC およびTRPV1の三叉神経血管系での局在と分布および起源について抗体を利用して免疫組織化学により検討した。この結果、脳硬膜にTRPV1 受容体陽性の神経線維を認めた。また、三叉神経節および後根神経節にTRPV1 受容体陽性の神経細胞を認めた。さらに、脳硬膜のTRPV1受容体陽性神経線維の起源を調べるため深麻酔下に逆行性神経軸索トレーサーであるTrue Blue Chloride (Molecular Probes) を中硬膜動脈付近の硬膜へのapplicationを行った。TBの集積は三叉神経節および少数の後根神経節の神経細胞に認められた。三叉神経節について行った定

量的解析ではTB集積細胞の約50%がTRPV1陽性でさらにこれらの内80%の細胞がCGRPと共存しており片頭痛におけるTRPV1受容体の役割を考える上で重要な知見と考えられた。なお、ASICについては三叉神経節での局在を明らかにすることができなかった。

(2) ASICおよびTRPV1の三叉神経血管系における機能の検討

ラットをペントバルビタール麻酔下に脳硬膜にcapsaicinを投与しTRPV1 受容体を刺激した。さらに投与から検体採取までの時間をそれぞれ1分、3分、5分、10分、30分、60分と設定しMAPキナーゼ(p38, ERK)のリン酸化の程度を三叉神経節、脳幹三叉神経脊髄路核において比較検討した。同様の実験を、免疫組織化学のほかにwestern blotによってもリン酸化を確認した。この結果ERK およびp38 刺激1分後にピークとなり、その後、刺激前のリン酸化レベルまで低下した。

本研究から、脳硬膜のTRPV1 受容体の刺激は、MAP キナーゼのリン酸化が疼痛の指標となり、疼痛モデルとして有用である可能性が考えられた。

3. 現在までの達成度

おおむね順調に進展している。

(理由)

ASIC については三叉神経節での局在を明らかにすることができなかったが、TRPV1 受容体について脳硬膜での局在や TRPV1 受容体により三叉神経節で ERK リン酸化が起こることを捕らえることができた点では

順調に進展している。

4. 今後の研究の推進方策

今後は、TRPV1 受容体により三叉神経節で見られた ERK リン酸化を培養細胞にても反応が生ずるかを検討する。

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 1 件)

Shimizu T Distribution and origin of TRPV1 receptor-containing nerve fibers in the dura mater of rat. Brain Res 査読有 1173, 2007, 84-91.

〔学会発表〕(計 1 件)

清水利彦 A 型ボツリヌス毒素の三叉神経節におけるTRPV1 発現への影響 投与量による比較検討 第37回日本頭痛学会総会

2009年11月29日 宇都宮

Shimizu T The effect of Botulinum toxin type A on the TRPV1 receptor in the trigeminal ganglion of the rat. European Headache and Migraine Trust International Congress Sep, 7, 2008 London, UK

清水利彦, ラット脳硬膜におけるTRPV1 陽性神経の起源について. 第 48 回日本神経学会総会 平成 19 年 5 月 18 日 名古屋

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

取得状況 (計 0 件)