

平成 21 年 6 月 10 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19592108

研究課題名（和文） 口腔・顔面の神経因性疼痛発現機序の解明

研究課題名（英文） Study for mechanism of orofacial neuropathic pain

研究代表者

竹村 元秀 (TAKEMURA MOTOHIDE)

大阪大学・大学院歯学研究科・准教授

研究者番号:70192169

研究成果の概要：神経損傷ラットの情報伝達機構が大きく変化することが、神経因性疼痛発現の基礎にあることが明らかになった。ペプチド性 C 線維を介したシグナリングが侵害刺激をよりシャープに上位中枢に送るが、非ペプチド性 C 線維のシグナリングがそのペプチド性 C 線維を抑制するといった制御に関わっている可能性を示すデータを得た。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,200,000	0	2,200,000
2008 年度	1,400,000	4200,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,600,000	420,000	4,020,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・形態系基礎歯科学

キーワード：神経因性疼痛

1. 研究開始当初の背景

神経損傷後に起る神経因性疼痛はそのメカニズムが複雑で、不明であり、難治性である。口腔領域では抜髄等、外科処置による神経損傷が多く、治療困難な疼痛を訴える患者が多い。口腔領域は脊髄系と異なり、複雑な侵害受容経路を構成している。

2. 研究の目的

(1) 神経損傷後の口腔の侵害受容機構を明らかにし、神経因性疼痛のメカニズムに迫る。

(2) 侵害受容線維である、代表的 C-線維；ペプチド性および非ペプチド性線維を削除したラットを用い口腔・顔面にホルマリンを皮下/粘膜下注射し、疼痛関連行動、および中枢内の c-Fos 発現を観察する。

3. 研究の方法

(1) 神経損傷ラットの三叉神経節を電気刺激し、その後に発現する c-Fos, p-ERK を経時的に観察する。

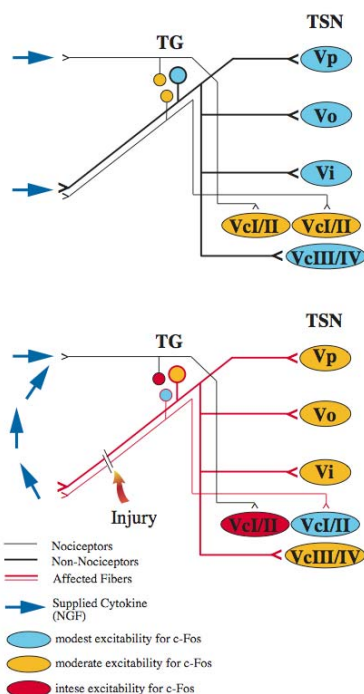
(2) ペプチド性の C-線維が持つサブスタン

ス P (SP) または非ペプチド性の C-線維が持つ IB-4 と神経毒であるサポリン (Sap) を結合させた SP-Sap または IB-4-Sap をラットの小脳延髄槽 (大槽) に注射し、2-4 週間後に侵害受容動態や NK-1 受容体、IB-4 結合性、c-Fos 発現を観察する。

4. 研究成果

(1) 侵害刺激を口腔顔面領域に加えると、2 時間後をピークに c-Fos が VcI/II に発現する。下歯槽神経切断後、3 日から 4 週間間に三叉神経節を電気刺激すると、切断した神経の中樞投射領域に一致して Vp, SpVo および SpVi のニューロンに c-Fos 発現が認められる。逆に SpVc での c-Fos 発現は、切断された神経領域の VcI/II では減少、大細胞部 (VcIII/IV) では増加し、非切断領域の VcI/II では増加した。三叉神経感覚核の神経損傷ラットの情報伝達機構が大きく変化することが、神経因性疼痛発現の基礎にあることが明らかになった。

神経損傷前と後のニューロンの興奮性の変化を示す概略図



(2) TrkA を持つ C 線維は、サブスタンス P

(SP) 等を持つペプチド性 C 線維で、脊髄/延髄後角の I 層と II 層の外層 (IIo) に終止する。それに対して c-ret を持つ C 線維は、*Bandeiraea simplicifolia* 由来の isolectin B4 (IB4) に親和性を持つ非ペプチド性 C 線維であり、脊髄/延髄後角の II 層の内層 (IIi) と III 層の表層に終止する。ラットの SP 線維の二次ニューロンである NK1 受容体 (7 回膜貫通型の G タンパク共役型受容体) を持つ三叉神経脊髄路核尾側亜核 (SpVc, 延髄後角とも呼ぶ) の I 層のニューロンを、SP-Saporin を利用して削除すると、SpVc の c-Fos 活性強度を指標とする侵害受容反応が減少すること、および GABA_A 受容体のアンタゴニストであるビククリンの前投与 (2 mg/kg, ip) によりその反応が増加することを明らかにした。対照動物では、ビククリンの全身投与は侵害受容反応を減少させるので、NK1 受容体を持つ SpVc の I 層ニューロンは、侵害刺激を受けて中脳や吻腹内側延髄 (RVM) の GABA_A 受容体を介して下行性に興奮を増強していると考えられる。ビククリンの全身投与は、下行性の脱抑制作用をブロックするので鎮痛に働く。哺乳動物の主要な抑制伝達物質である γ アミノ酪酸 (GABA) 作動性ニューロンは、GABA_A 受容体を介して、一次中継核では抑制、上位脳では促進 (脱抑制) の作用をする。侵害受容時は上位脳での脱抑制作用の働きが勝った状態で平衡が保たれている。この制御機構では、NK1 受容体を持つ SpVc の I 層ニューロンが要となる役割を演じているので、もしそれが無ければ一次中継核での抑制性の働きだけとなり、ビククリンの全身投与は痛みを増強すると考えられる。上位脳で GABA 作動性ニューロンはオピオイド作動性ニューロンから抑制性入力を受けているので、この下行性制御機構は SP 線維といった C 線維の活動が維持している。

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)

1. Yamamoto T, Takemura M, Inui T, Torii

K, Maeda N, Ohmoto Makoto, Matsumoto I, Abe K. Functional organization of the rodent parabrachial nucleus. *Annals of New York Acad Science* (in press) (2009) 査読有り

2. Sugiyo S, Uehashi D, Satoh F, Abe T, Yonehara N, Kobayashi M, Takemura M. Effects of systemic bicuculline or morphine on formalin-evoked pain-related behaviour and c-Fos expression in trigeminal nuclei after formalin injection into the lip or tongue in rats. *Exp Brain Res* 196:229-237, (2009) 査読有り
3. Matsunami M, Tarui T, Mitani K, Nagasawa K, Fukushima O, Okubo K, Yoshida S, Takemura M, Kawabata A. Luminal hydrogen sulfide plays a pronociceptive role in mouse colon. *Gut* 58:751-761, (2009) 査読有り
4. Jin Y-H, Yamaki F, Takemura M, Koike Yuichi, Furuyama A, Yonehara N. Capsaicin-induced glutamate release is implicated in nociceptive processing through activation of ionotropic glutamate receptors and group I metabotropic glutamate receptor in primary afferent fibers. *J Pharmacol Sci* 109:233-241, (2009) 査読有り

[学会発表] (計 8 件)

1. Sugiyo S, Uehashi D., Masawaki A., Ohyamaguchi A., Abe T., Yonehara N, Takemura M. (2008) Intra cisterna magna and rostral ventromedial medulla injection of anti-serotonin transporter-saporin bidirectionally changed formalin-induced pain related behaviour and c-Fos expression in the medullary dorsal horn in rats. Annual meetings of Society for Neuroscience, Washington DC, Nov 17, 2008,
2. Uehashi D., Sugiyo S, Masawaki A., Ohyamaguchi A., Abe T., Takemura M. (2008) Nociceptive behavioral responses c-Fos and pERK expression in neonatally

capsaicin-pretreated rat. Annual meetings of Society for Neuroscience, Washington DC, Nov 17, 2008,

3. Abe T., Takemura M, Sugiyo S, Ohyamaguchi A., Masawaki A., Hasegawa M., Honda K., Urade M. (2008) Neurokinin-1-receptor bearing neurons in the trigeminal caudal nucleus are crucial for intensity-dependent bidirectional sensory processing through GABAA receptors. Federation of European Neurosciences Societies Forum, Geneva, July 13.
4. Ohyamaguchi A., Sugiyo S, Abe T., Masawaki A., Niwa H., Takemura M. (2008) Elimination of IB4-positive trigeminal ganglion neurons decreased nociceptive responses of the formalin-induced pain-related behavior at first phase in the upper lip and c-Fos expression in the trigeminal caudal nucleus in rats. Federation of European Neurosciences Societies Forum, Geneva, July 13.
5. Masawaki A., Sugiyo S, Ohyamaguchi A., Abe T., Niwa H., Takemura M. (2008) NK-1 receptor-bearing neurons are essential for systemic bicuculline-induced antinociception in formalin test. Federation of European Neurosciences Societies Forum, Geneva, July 13.
6. A Masawaki, S Sugiyo, T Shimoda, Y Sakai, A Ohyamaguchi, D Uehashi, M Moritani, A Yoshida, H Niwa, M Takemura (2007) Effects of systemic bicuculline on the formalin-induced nociceptive response in the lip and c-Fos expression in the SP-Saporin-treated rats. 37th annual meeting of the Society for Neuroscience, Nov. 3-7, San Diego.
7. S Sugiyo, Y Sakai, T Shimoda, A Masawaki, A Ohyamaguchi, D Uehashi, M Moritani, M Takemura (2007) Intra cisterna magna injection of pertussis toxin enhanced mechanical nociceptive responses and noxious stimulation-induced pERK expression in

the trigeminal nucleus caudalis. 37th annual meeting of the Society for Neuroscience, Nov. 3-7, San Diego.

8. F Yamaki, A Furuyama, M Takemura, Yuichi Koike, N Yonehara (2007) Changes in sensitivity of glutamate receptors at the peripheral endings of the nociceptive fibers following nerve injury. 30th Annual Meeting of Japan Neuroscience Society, Sep. 10. Pacifico Yokohama.

[図書] (計 1 件)

1. 竹村元秀、杉生真一 (2008) 口腔顔面の痛みのトピックス：生命歯科医学のカッシング・エッジ (米田俊之 編) COE モノグラフ、大阪大学出版会、244-254.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

竹村 元秀 (TAKEMURA MOTOHIDE)

大阪大学・大学院歯学研究科・准教授

研究者番号：70192169

(2) 研究分担者

米原 典史 (YONEHARA NORIFUMI)

奥羽大学・薬学部・教授

研究者番号：70124535

小林 真之 (KOBAYASHI MASAYUKI)

日本大学・大学院歯学研究科・准教授

研究者番号：00300830

杉生 真一 (SUGIYO SHINICHI)

大阪大学・大学院歯学研究科・助教

研究者番号：90397688