

令和 5 年 6 月 27 日現在

機関番号：34401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18255

研究課題名（和文）運動療法の鎮痛効果に対するキヌレン酸の役割～慢性痛に対する新たなアプローチ～

研究課題名（英文）The role of kynurenic acid on the analgesic effect of exercise therapy

研究代表者

宮崎 信一郎（MIYAZAKI, SHINICHIRO）

大阪医科薬科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：30411359

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：神経保護作用を有している内因性NMDA受容体アンタゴニストであるキヌレン酸は、腹腔投与により神経障害性痛の行動様式を改善し、キヌレン酸は鎮痛効果を有することが示唆された。一方で、腹腔内投与した内因性NMDA受容体アゴニストであるキノリン酸は、神経障害性痛の行動様式に影響を及ぼさなかったが体重減少を認めた。運動療法の鎮痛効果にキヌレン酸が関与しているかどうかはさらなる検証が必要であるが、キヌレン酸は慢性痛に対する新たなアプローチになる可能性を秘めている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性疼痛の治療として一般的な運動療法は、強いエビデンスを持って各種ガイドラインで推奨されているが、その生理メカニズムは不明な点が多い。痛みの慢性化にNMDA受容体の関与が示唆され、キヌレン酸は内因性NMDA受容体作動物質で、申請者らはキヌレン酸の神経障害性痛に対する鎮痛効果を見出した。本研究は、痛みの慢性化に骨格筋機能の低下が影響し、運動療法の鎮痛効果にキヌレン酸が関与しているという仮説のもと、痛みが慢性化する機序の解明を目指し、キヌレン酸が慢性痛に対する新たな治療アプローチと成りうる可能性を探ったが、残念ながらその解明には至らなかった。

研究成果の概要（英文）：Kynurenic acid, an endogenous NMDA receptor antagonist with neuroprotective effects, improved behaviors of weight bearing evaluation in neuropathic pain in mice. On the other hand, Quinolinic acid, a specific competitive agonist of NMDA receptor, did not improve behaviors of weight bearing evaluation in neuropathic pain in mice, and caused weight loss. Further studies are necessary as to whether kynurenic acid contributes to the mechanism of the analgesic effect of exercise therapy, however, kynurenic acid will have the potential to become a new approach in the treatment of chronic pain.

研究分野：痛み

キーワード：慢性痛 神経障害性痛 キヌレン酸 キノリン酸 運動療法

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

痛みの研究分野では、鎮痛効果を有する様々な化合物が新たな鎮痛薬の候補として報告されてきているが、基礎研究の知見が臨床応用に進んでいないのが現状である。また、痛みが慢性化すると既存の治療法に抵抗性を示し、患者の QOL を損なう結果になるが、その慢性化にいたる機序は未だ不明である。

現在の知見では、NMDA 受容体やグリア細胞（ミクログリア、アストロサイト）が痛みの慢性化に関与することが指摘されている。必須アミノ酸であるトリプトファンの代謝経路に、トリプトファンからキヌレニンを経てニコチンアミドへ代謝されるキヌレニン経路がある。特に生体に強い侵襲（感染・炎症）が加わった時に、キヌレニン経路が活性化する（Mol Psychiatry, 2010, 4, 393-403.）。この代謝経路の中間代謝産物にキヌレン酸とキノリン酸があり、NMDA 受容体に対して前者はアンタゴニスト、後者はアゴニストとして作用することが判明している。申請者らはキヌレン酸の神経障害性痛に対する鎮痛効果を見出した（論文未発表・本文図参照）。また近年、運動療法によって骨格筋で発現が増強する転写調節因子 PGC1 は、キヌレン酸を介してうつ病を抑制することが報告された（Cell 2014, 159, 33-45.）。本研究は、痛みの慢性化に骨格筋機能の低下が影響し、運動療法の鎮痛効果にキヌレン酸が関与しているという仮説のもと、痛みが慢性化する機序の解明を目指し、キヌレン酸が慢性痛に対する新たな治療アプローチと成りうる可能性を探る。

### 2. 研究の目的

マウスの神経障害性痛モデルを作成し、運動負荷の有無また骨格筋機能低下の有無が痛みの遷延化に及ぼす影響を検討する。そして、その運動療法の作用機序として内因性 NMDA 受容体作動物質のキヌレン酸の関与を明らかにし、本研究の仮説『慢性痛に対する運動療法に内因性 NMDA 受容体作動物質であるキヌレン酸が関与し、痛みの慢性化に骨格筋機能の低下が影響する』を証明する。

### 3. 研究の方法

1. 神経障害性痛モデルに運動療法（3段階の強度）を行い痛みの行動様式の変化を検討

先行研究で運動療法の鎮痛効果は証明されており、上記の評価を用いた行動様式も改善を認める可能性が高い。また、運動強度により鎮痛効果が増強されるかを検討する。運動強度が高い場合は、運動ストレスからうつ症状を誘発し、痛みを増強する可能性もあり、強制水泳テストと砂糖水消費テスト等のうつ症状の評価を合わせて施行する必要も考慮する。

2. 神経障害性痛モデルに運動療法を行い、血液中のキヌレン酸の濃度を測定

先行研究で運動療法によってキヌレン酸の血中濃度が上昇する。神経障害性痛モデルと対照群の健常マウスと比較し、運動強度によるキヌレン酸濃度の変化を検討する。質量分析装置を用いたキヌレン酸の測定を試みていたが、定量化の条件に難渋した。しかし、ELISA 法測定キットで測定可能となった。申請者らは脳脊髄液の採取する手技を確立しており、研究の進行具合によっては、脳脊髄液中のキヌレン酸の濃度測定を行う。

3. リアルタイム PCR を用いて、キヌレニンアミノトランスフェラーゼ；KAT の遺伝子発現量を解析。KAT の発現量を神経障害性痛モデルと対照群の健常マウスで比較する。神経障害性痛モデルは、健常マウスに比べ運動量が低下しており、筋肉内の KAT の発現に変化が生じると予想される。また、運動療法によってその発現量が変化をするかを検討する。

### 4. 研究成果

我々の研究チームは以前の研究課題より、内因性 NMDA 受容体作動物質のキヌレン酸およびキノリン酸の神経障害性痛に対する効果を検証してきた。今回は痛みが慢性化する機序の解明を目指し、運動療法の鎮痛効果に対するキヌレン酸・キノリン酸の役割を検証するために以下の知見を得た。

1. 神経障害性痛に対して、キヌレン酸の 300 mg/kg 投与群は、神経障害性痛に起因する行動様式（体重負荷測定機器を用いた、マウスの両下肢の荷重の変化を測定）の荷重比および接地面積比が非投与群に比べ改善した。一方で、NMDA 受容体のアゴニスト作用をもつキノリン酸は、その作用から痛みが増強することが予想されたが、神経障害性痛に起因する行動様式の改善も増悪も認めなかった。

2. キノリン酸は、うつ症状に関係すると思われる体重減少を引き起こした。キノリン酸は慢性疲労やうつ病との関連が示唆されており、さらなる検証が必要とされた。

3. 既存の報告の追試で、神経障害性痛に対して運動療法は、鎮痛効果を認めた。

4. 運動療法の強度の検討に難渋している。運動強度が高い場合、運動ストレスからうつ

症状を誘発し、痛みを増強する可能性もあり、強制水泳テストと砂糖水消費テスト等のうつ症状の評価を予定。

実験が中断した理由: 2020 年からのコロナの影響により、臨床業務に多くの時間が費やされた。また、代表者の勤務が 2022 年から非常勤に変更になり、研究に割くエフォートの割合が著しく低下し、研究の継続が困難となり、上記実験方法を遂行できず、目的を果たせなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------