

令和 4 年 5 月 24 日現在

機関番号：14401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2021

課題番号：19K23780

研究課題名（和文）侵害刺激を学習・経験することに起因する慢性疼痛のメカニズムの解明

研究課題名（英文）Elucidate the mechanism of chronic pain caused by pain memory

研究代表者

中村 雪子（Nakamura, Yukiko）

大阪大学・医学系研究科・特任講師

研究者番号：90548083

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：慢性疼痛には脊髄や脳の様々な領域が関与する。近年、痛みの感覚に対して中枢神経系で異常な増強が起こることが慢性疼痛の要因であると考えられるようになってきている。中枢神経系が関与する慢性疼痛のメカニズムを解明するために、動物モデルを作成し、関連領域を同定した。さらに慢性疼痛の治療薬として可能性のある化合物を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本では約20%の方が慢性疼痛に苦しんでいるが、効果的で安全な治療薬がないことが大きな問題になっている。申請者は痛みの記憶や学習に起因する痛みの存在を明らかにし、その痛みを緩和する可能性のある化合物を見出した。本研究成果は治療方法がなく長期間苦しんでいる慢性疼痛患者に還元できる可能性が大いになる。

研究成果の概要（英文）：Chronic pain involves both spinal and brain circuits at various levels. Abnormal amplification of pain sensation by the CNS is one of the major factors contributing to chronic pain. To elucidate the mechanism of the chronic pain associated with CNS, I made an animal model, then I revealed the associated area using behavioral and histological analysis. Moreover, I found the compound which is a potential for a therapeutic agent.

研究分野：疼痛

キーワード：chronic pain nociplastic pain extinction 5-HT3

1. 研究開始当初の背景

痛みは傷害から身を守るという生体の防御機構として重要である。しかし、その痛みが慢性的に続く場合、患者の QOL を著しく低下させることから、大きな社会問題となっている。原因不明の痛み悩まされている慢性疼痛患者に対し、急性痛と同様の治療薬である非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs) やプレガバリン、さらに抗うつ薬等が使用されている。しかしいずれにしても効果は乏しい。一方、米国では慢性疼痛の治療薬としてオピオイドも使用されているが、患者のオピオイド乱用による依存性や過剰摂取によって年間約 5 万人も死亡していることから大きな社会問題となっている。

痛みは中枢神経系によって調節されていて、異常に痛みが増強されることが慢性疼痛の一因であると考えられている。さらに Apkarian らは、慢性疼痛は記憶学習と消去学習に関連すると提唱している。例として、何かのきっかけで腰を痛めた患者が、治癒する過程で「腰を曲げると痛い」という経験を繰り返すと、「腰を曲げると痛いという記憶学習」が行われ、一方痛みが続くことによって、「腰を曲げても痛くないという消去学習」の機会が失われることが慢性疼痛の一因であると述べている。そのため腰が痛いと感じた環境にさらされるとたとえ患部の炎症等が治っていたとしても腰が痛いと感じてしまうのではないかと述べている。また Nakama-Kitamura らはマウスを使用し、足底にホルマリンを投与するという強い痛み刺激を繰り返し与えると、conditioned nociceptive response が成立することを報告した。つまり条件付が成立したマウスは、「痛みを与えられた環境」にさらすだけで強い痛み刺激を与えなくても licking や biting 等の「痛み様行動」を示すようになった。つまり実際の炎症等から引き起こされる痛みとは別に、経験や学習によって引き起こされる痛みが存在する可能性が示されている。

2. 研究の目的

痛みの経験や学習によって引き起こされる痛みのメカニズムを明らかにし、慢性疼痛の一因としての確かな証拠を得て、治療薬に結び付けることが目的である。

3. 研究の方法

経験や学習によって引き起こされる痛みを再現することのできるモデル動物を作成し、そのモデル動物を使用し痛み行動試験、組織学的検討を行う。さらに痛みを軽減する可能性のあるいくつかの化合物をそのモデル動物に投与し、鎮痛効果について検討する。

4. 研究成果

痛みの経験や学習によって引き起こされる痛みの動物モデルの作成を試みた。DAY0 ではマウスを黒色ケージに 10 分間入れ、その環境に慣らした。DAY1,2 ではマウスに音を聞かせた直後、0.25、0.67 または 2% のホルマリンを左足底に投与することを 1 日 1 回、2 日間繰り返し、このケージに入ると足底に痛みが生じることという経験をさせた。DAY3 は休日として何もせず、DAY4 に再びマウスに音を聞かせ、今回は足底には何も投与せず、そのまま黒色ケージに入れた (図 1 a)。その結果、いずれの濃度で痛みを与えたマウスにおいても DAY4 のテスト日で、黒色ケージに入れただけで痛み様行動である足舐め足噛み行動を観察することができた (図 1 b)。

0.25%の場合は痛み様行動の長さが短く、一方で2%ホルマリン投与の場合は DAY4 テスト日に若干の足底の赤みが認められた。そのため、痛みの条件づけとして 0.67%のホルマリンを使うことに決定した。一方でネガティブコントロールとして、DAY4 テスト日に音を聞かせず、DAY1,2 とは全く違うケージに入れた時には、足舐め足噛み行動はほぼ認められなかった(図 1 c)。痛み様行動はその環境下に晒してから最初の 5 分間に多く認められ、時間と共に痛み様行動は低下した(図 1 d)。さらに音を聞かせない条件でも痛み様行動が誘発されるかについて検討した。その結果音がある条件よりは痛み様行動の長さが短い

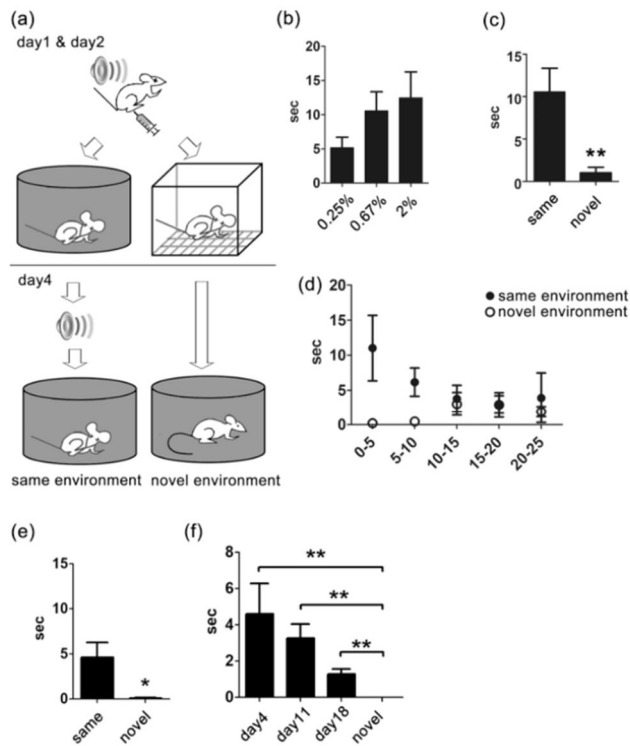


図 1 痛み条件づけ

が、ネガティブコントロールに比較し有意に音がない条件下でも痛み様行動を誘発することができた(図 1 e)。つぎに、痛み様行動の保持について検討するために、DAY11, DAY18 に同様の試験を行ったが、いずれにおいても痛み様行動を誘発することができた(図 1 f)。

次に、慢性疼痛薬として使用されている既存の治療薬を痛み条件づけマウスに使用し、その効果について検討をした。イブuprofen (NSAID)、プレガバリン(カルシウムチャネル阻害薬)、フルボキサミン(SSRI)、フェンタニル(オピオイド)を DAY 4 の試験前に投与したが、その中でイブuprofen、プレガバリン、フルボキサミン投与では痛み様行動を低下することができなかった。しかしながら唯一オピオイド投与で痛み様行動を有意に低下することができた(図 2)。

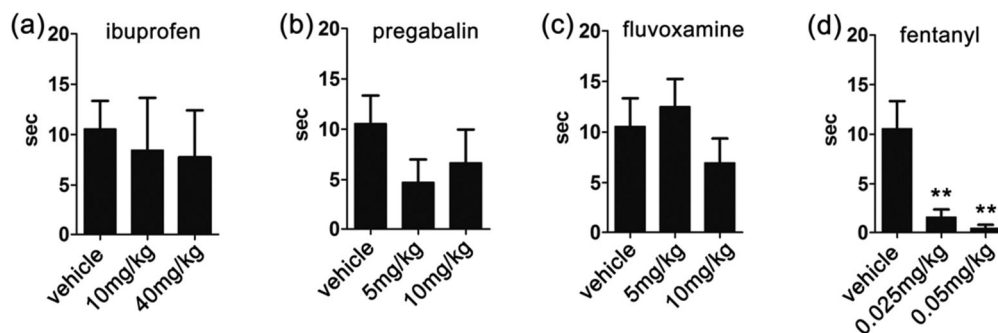


図 2 痛み条件づけマウスに対する各種薬剤の鎮痛効果の検討

<引用文献>

Nakamura Y, Okano Y, Sato M, Kobayashi M, Yamaguchi T, Sumi T, Koyama Y, Kondo M, Usui N, Shimada S. Neuroreport. 2021 Mar 24;32(5):386-393.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nakamura Yukiko, Okano Yukiko, Sato Mizuka, Kobayashi Midori, Yamaguchi Takumi, Sumi Takuya, Koyama Yoshihisa, Kondo Makoto, Usui Noriyoshi, Shimada Shoichi	4. 巻 32(5)
2. 論文標題 Pain-like behavior in mice can be induced by the environmental context in which the pain stimulus was previously given	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 NeuroReport	6. 最初と最後の頁 386-393
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/WNR.0000000000001607	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 セロトニン3受容体アゴニストによる疼痛の治療	発明者 島田昌一、中村雪子、近藤誠	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、201880055621.6	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 セロトニン3受容体アゴニストによる疼痛の治療	発明者 島田昌一、中村雪子、近藤誠	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、18823755.6	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計2件

産業財産権の名称 セロトニン3受容体アゴニストによる疼痛の治療	発明者 島田昌一、中村雪子、近藤誠	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2019-526985	取得年 2022年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 セロトニン3受容体アゴニストによる疼痛の治療	発明者 島田昌一、中村雪子、近藤誠	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、16/626062	取得年 2022年	国内・外国の別 外国

〔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
---------	---------