

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09222

研究課題名（和文）2 リガンドの作用機序の解明、特に上位中枢との関連

研究課題名（英文）Central analgesic mechanisms of alpha-2-delta ligand

研究代表者

山本 達郎（Yamamoto, Tatsuo）

埼玉医科大学・医学部・客員教授

研究者番号：20200818

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：新規の 2 リガンドであるミロガバリン（MG）を用いて、鎮痛作用の作用部位と鎮静作用（投与後の移動距離にて評価）の作用部位の違いを検討した。MGは経口投与1時間、2時間では鎮痛効果を示さないが4時間後に鎮痛効果を発揮した。移動距離は経口投与1時間、2時間、4時間で減少した。髄腔内投与では鎮痛効果を示したが、移動距離には影響しなかった。脳室内投与では鎮痛効果は見られなかったが、移動距離は減少した。このことから、鎮痛効果は脊髄で、鎮静作用は上位中枢を介することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2 リガンドは、神経障害性疼痛の治療薬として広く使用されている。しかしながら、副作用として「めまい」・「ふらつき」などの鎮静作用があるため、慎重な使用が求められている。今回の研究で、鎮痛作用と副作用としての鎮静作用で作用部位が異なることが示され、より副作用の少なく、鎮痛効果の高い薬物の開発の可能性を示すことが出来た。

研究成果の概要（英文）：We investigated the analgesic effect and site of action of Mirogabalin (MG), a novel 2 ligand, using the rat formalin test, an acute inflammatory pain model. Open field tests were performed to evaluate the effect of MG on moving distance. Oral MG produced an analgesic effect when formalin test was performed 4 h, but not 1 h and 2 h, after oral administration. IT, but not ICV, MG produced analgesic effects. MG attenuated moving distance 1h, 2h, and 4 h after oral administration or after ICV, but not IT, administration. In the oral group, time course of analgesic effect was different from that of moving distance. In the ICV group, MG attenuated moving distance, but did not produce an analgesic effect. In the IT group, MG produced an analgesic effect, but did not affect moving distance. These findings suggest that the analgesic effect of MG is mediated by spinal action, and that inhibitory effect of MG on moving distance is mediated by the supra-spinal brain.

研究分野：麻酔科学

キーワード：2 リガンド 鎮痛 鎮静 作用部位

1. 研究開始当初の背景

2 リガンドは、神経障害性疼痛の治療ガイドラインで、第1選択薬として世界で頻用されている。しかしながら、2 リガンドの神経障害性疼痛に対する鎮痛効果は強くなく、NNTは7程度でしかない。動物実験の結果からは、鎮痛効果は投与量依存性であることが示唆されているが、臨床ではその「めまい」「眠気」などの副作用のため投与量を十分に上げることが出来ないのが現実である。

現在のところ、2 リガンドの鎮痛に対する作用機序も「めまい」「眠気」などの副作用の作用機序も十分には理解されていない。2 -1サブユニットがターゲットであると考えられているが、2 -1サブユニットは、脊髄から上位中枢にわたって多くの部位に存在している。鎮痛と「めまい」「眠気」などの副作用の機序の違いが明らかになれば、今後副作用が少なく鎮痛効果の高い製剤の開発の方向性がはっきりしてくるものと考えている。

2. 研究の目的

2 リガンドの鎮痛効果と副作用としての鎮静作用の作用部位・作用機序を明らかにすることである。今回の研究では、最近日本で開発され、臨床でも頻用されてきている新規の2 リガンドであるミロガバリンを用いて検討することにした。ミロガバリンは以前から使用されているプレガバリンと比較して2 -1サブユニットに親和性が強く、副作用が少ないことが示唆されている薬物である。また5-HT<sub>1A</sub>受容体・2受容体・オピオイド受容体の拮抗薬を用いて、鎮痛効果の作用機序を明らかにする。

2 リガンドは神経障害性疼痛に対する鎮痛効果が注目されているが、炎症性疼痛に対しても鎮痛効果があることが報告されてきている。今回の研究では、特に炎症性疼痛に対する鎮痛効果に着目して検討を行った。

3. 研究の方法

ミロガバリンを経口投与・脳室内投与・髄腔内投与し、それぞれの投与経路による鎮痛効果・鎮静効果の違いを明らかにすることを目的としている。経口投与は、ラット食道に胃ゾンデを挿入して投与した。脳室内投与は脳室内へカテーテルを挿入し、カテーテルを介して投与した。髄腔内投与はイソフルレン麻酔下にL5-6より穿刺して投与した。鎮痛効果は、炎症性疼痛モデルの一つであるラットホルマリンテストを用いた。鎮静作用は、Open field testを用いて、投与後の移動距離を測定することにより評価した。

鎮痛効果の作用機序の検討として、2 adrenergic antagonist のイダゾキサンの髄腔内投与、5-HT<sub>1A</sub> antagonist のWAY100135の髄腔内投与、オピオイド受容体拮抗薬であるナロキシンの腹腔内投与を用いて検討した。

4. 研究成果

ミロガバリン経口投与では、投与1時間、2時間では鎮痛効果が見られなかったが、4時間後には良好な鎮痛効果が見られた(図1)。一方移動距離の減少は、1時間後、2時間後、4時間後のいずれでも見られた(図2)。脳室内投与では、鎮痛効果は見られなかったが(図3)、移動距離は減少した。髄腔内投与では、良好な鎮痛効果が見られたが(図4)、移動距離には影響しなかった。これらの結果から、鎮痛効果は主に脊髄での効果、鎮静効果は上位中枢の効果であることが示唆された。

2 adrenergic antagonist のイダゾキサンの髄腔内投与、5-HT<sub>1A</sub> antagonist のWAY100135の髄腔内投与、オピオイド受容体拮抗薬であるナロキシンの腹腔内投与では、いずれもミロガバリン経口投与による鎮痛効果を拮抗できなかった。以上から鎮痛効果は脊髄の2 adrenergic 受容体、5-HT<sub>1A</sub>受容体、全身のオピオイド受容体を介さないことが示唆された。

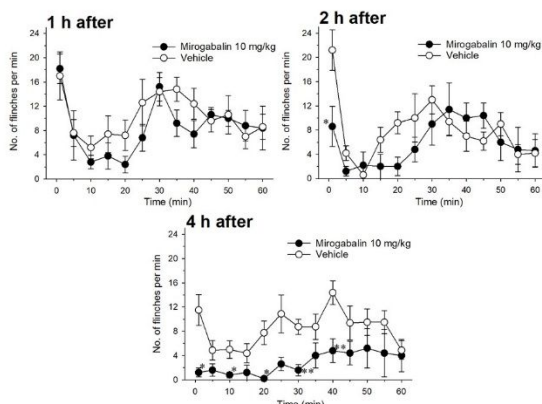
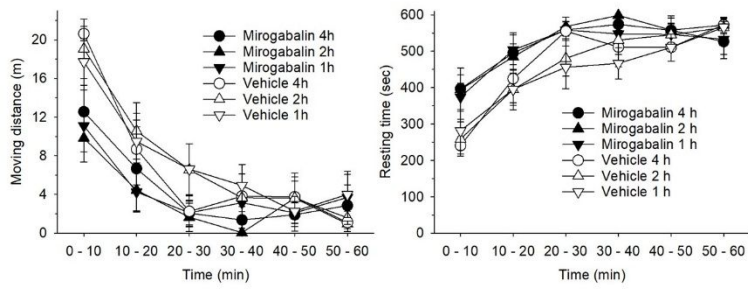
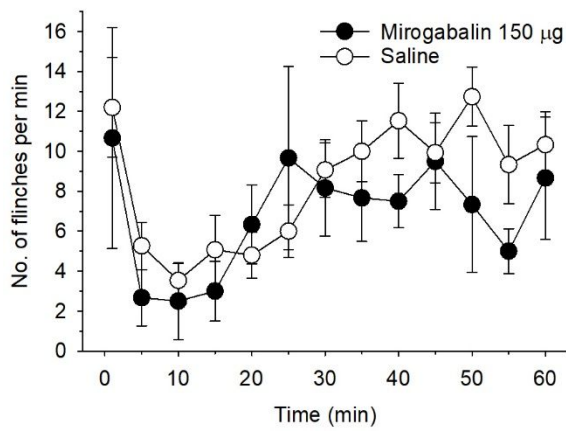


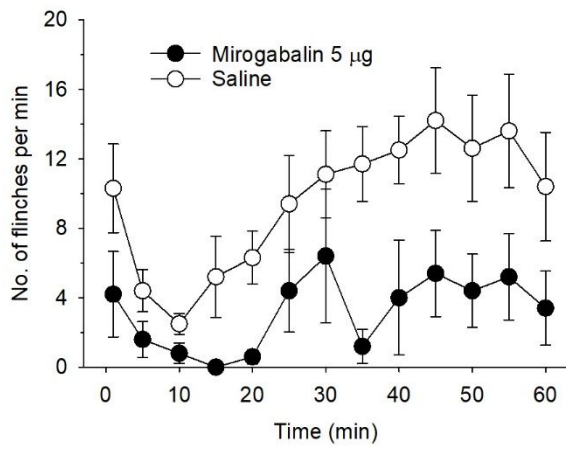
図 1



☒ 2



☒ 3



☒ 4

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Shuji Komatsu, Shingo Nakamura, Takahiro Nonaka, Toshihiko Yamada, Tatsuo Yamamoto	4. 巻 17
2. 論文標題 Analgesic characteristics of a newly developed alpha2delta ligand, mirogabalin, on formalin test	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Pain	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/17448069211052167	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔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
---------	---------