

令和 5 年 6 月 27 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17775

研究課題名（和文）注意欠陥多動性障害における内因性鎮痛機構の変化と痛みの慢性化機序の解明

研究課題名（英文）Altered Endogenous Analgesic Mechanisms and Chronic Pain Mechanisms in Attention Deficit Hyperactivity Disorder

研究代表者

鯉淵 郁也 (Koibuchi, Ikuya)

群馬大学・大学院医学系研究科・研究員

研究者番号：90846809

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究ではADHD（注意欠陥多動性障害）モデルラットのSHR（Spontaneously Hypertensive Rat）において、内因性鎮痛機構、特にNA（ノルアドレナリン）神経系が変化している可能性に着目した。神経障害性疼痛モデルのSNL（Spinal Nerve Ligation）ラットを、SHRとwild typeラットで作成し、薬剤を用いた疼痛回避閾値の実験を実施した。SHRでは疼痛回避閾値の回復がみられなかった。脊髄・脳の免疫染色や、脳内神経物質濃度や電気信号の測定を行い、SHRの脊髄ではNAの濃度が上昇していること、SHRの脳青斑核は疼痛に対する反応性が乏しいことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

痛みの首座が脳である（痛みを感じるのは脳である）という論は一般的だが、その具体的なメカニズムや制御機構は未だ不明である。本研究は、脳に変化のあるSHRというモデルを用いることで、脳神経機能に異常がある場合、痛みの感じ方や鎮痛薬の作用に変化がある可能性があるということを示した研究である。一般に痛みの感じ方は個人個人で異なることが示唆されており、その理由については現状明らかになっていない点も多いが、本研究はその一解を提示するものである。もともとの脳機能の差異があれば、痛みの感じ方や鎮痛薬への反応性に違いが生じる可能性があり、ひいては新たな鎮痛アプローチや痛み制御機構の解明につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：This study focused on the possibility that endogenous analgesic mechanisms, particularly the NA (Noradrenaline) nervous system, are altered in SHR (Spontaneously Hypertensive Rat), a rat model of ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder). We created a neuropathic pain model, SNL (Spinal Nerve Ligation) rats, in SHR and wild type rats, and conducted experiments on pain avoidance thresholds using certain drugs. We discovered that there were reluctant recovery of pain avoidance thresholds in SHR. We performed additional experiments, such as immunostaining of the spinal cord and brain, measurement of neuronal substance concentrations, and electrical signals in the brain. The results indicated that the concentration of NA was increased in the spinal cord of SHR and that the locus coeruleus in SHR was less responsive to pain.

研究分野：麻酔科学、脳神経科学

キーワード：注意欠陥多動性障害 SHR 内因性鎮痛機構 ノルアドレナリン神経系 青斑核 脊髄

1. 研究開始当初の背景

群馬大学大学院医学系研究科麻酔神経科学講座のこれまでの研究では、神経障害性疼痛モデル (Spinal Nerve Ligation model: SNL モデル) を作成し、6 週間程度経過すると、内因性鎮痛機能のひとつであるノルアドレナリンを介した下行性抑制系が減弱することが示唆されている {Kimura:2015hy}。また、同時期に前頭前野機能を含む記憶、認知に与える機能が減弱することも報告されており {Suto:2014dm}、これは慢性的な痛みにより脳機能が変化することを示唆している。また、減弱した下行性抑制系は鎮痛薬への反応性をも減弱させ、治療を一層困難にする {Kimura:2016is}。さらに、この慢性期の SNL モデルでは足底切開による急性痛を追加すると、その痛み関連行動が長期にわたることがわかってきた {Kato:2018cf}。

では、もともと脳機能に異常が観察されている場合、痛みの修飾機構にも異常は観察されるのであろうか？急性痛を与えた場合、痛みが遷延化するものであろうか？以上の問いに対して実験計画を立てた。また、ADHD の治療に用いられるノルアドレナリン再取り込み阻害薬やノルアドレナリン 2 受容体作動薬は慢性痛治療薬との共通点が多く、ADHD の治療は痛みの慢性化を予防するののか？という点においても検討した。

2. 研究の目的

ヒトにおける脳機能に変化をもたらす疾患と疼痛閾値の変化、痛みの慢性化、遷延化について国内外より数編の報告がなされている。しかしながら、脳機能障害を主の病態として、痛みの遷延化を示す動物モデルは確立されたものがなく、本研究はその先駆けとなる可能性があると考えられる。また、近年は手術後の痛みの慢性化 (遷延性術後痛) の調査が進んでいるが、基礎レベルでの研究は初期段階である。本研究の結果は遷延性術後痛の発症メカニズムの解明や予防法の検討に有用である可能性がある。

本研究では注意欠陥多動性障害 (ADHD) と類似の行動を示す Spontaneously Hypertensive Rat (SHR) における痛み修飾系、特にノルアドレナリンを介した内因性疼痛抑制系に変化があるのか否かを観察し、神経障害性疼痛との関連を検討することを目的とした。また、ADHD の治療に用いられるノルアドレナリン再取り込み阻害薬やノルアドレナリン 2 受容体作動薬が痛みの遷延化に予防的に働くのか検討した。

SHR は従来、高血圧発症モデルとして使用されてきたが、近年は ADHD モデルとしての報告も増えてきており、モデルとしての妥当性が洗練されてきた。SHR における内因性鎮痛の変化、痛みの慢性化についてはこれまでに検討されていない。ADHD 様行動を示す動物では神経障害性疼痛に対する反応性の変化があり、ADHD に対する治療が痛みの遷延化にも効果を示すのであれば、痛みの遷延化リスク因子の早期発見と予防的介入の 2 点においてヒトにおける臨床応用の意義が大きい。

3. 研究の方法

SHR とその対照動物として用いられる Wister Kyoto (WKY) において、神経障害性疼痛モデルである SNL (Spinal Nerve Ligation) ラットを作成した。術後 14 日における疼痛閾値を von Frey filament test により観察し比較した。

慢性痛治療薬として広く用いられているプレガバリンやデュロキセチンは内因性疼痛抑制系を活性化することが鎮痛機序のひとつとして考えられており、内因性鎮痛が減弱している場合、これらの鎮痛作用が減弱する。ADHD 患者は鎮痛薬が効きにくい背景を持つ可能性がある。本研究では SHR において SNL における神経障害性疼痛に対するプレガバリンの鎮痛作用の変化について検討した。具体的には、SHR/WKY で作成した SNL ラットに、プレガバリンを腹腔内投与し、投与後の疼痛閾値の変化を von Frey filament test により観察し比較した。

SHR における ADHD 様行動はノルアドレナリンの再取り込みの異常の関与が示唆されている。本研究では SHR/WKY における脊髄後角のノルアドレナリンの変化をマイクロダイヤライシス法にて観察した。麻酔下に背部を切開し、脊髄の腰膨大部付近を露出させ、半透膜のマイクロダイヤライシスプローブを刺入し、サンプルを回収した。サンプル中のノルアドレナリン濃度、ドパミン濃度を電気化学検出高速液体クロマトグラフィー (HPLC-ECD) を用いて測定し、プレガバリン投与前後の濃度変化を観察した。また、前頭前野においても同様にマイクロダイヤライシスで濃度変化の様式を WKY と比較し、脳の関与について検討した。同様の実験を、SNL 術後 14 日目の SHR/WKY についても行った。また、脳青斑核、脳前頭前野、脊髄におけるノルアドレナリン神経系の免疫染色を、間接蛍光抗体法を用いて行った。さらに、脳青斑核に測定電極を留置し、SHR/WKY の脳青斑核の電気的活動の違いの検出を試みた。

4 . 研究成果

Von Frey Filament を用いた疼痛回避閾値の実験で、SNL 前と SNL 後 2 週間で SHR と wild type を比較したところ、通常は差がみられなかったが、神経障害性疼痛の治療薬であるブレガバリンに対する反応性について、SHR では疼痛回避閾値の回復効果がみられなかった。この行動実験の結果は、中枢神経系のノルアドレナリン神経系の差によるものと考え、追加実験としてそれぞれのラットの脊髄・脳の青斑核・脳の前頭前野の免疫染色や、マイクロダイアライシスによる脳内神経物質濃度の測定、電気信号の測定を行った。結果、SHR の脊髄では NA の濃度が上昇していることや、SHR の脳の青斑核は疼痛に対する反応性が乏しいことが示唆された。また、他の共同研究者との研究で、SHR では急性期痛に対する回復が遅延することも示唆された。

これらの研究成果の一部は、他の共同研究者とともに、論文として発表した。

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 Suto Takashi, Kato Daiki, Koibuchi Ikuya, Arai Yuki, Ohta Jo, Hiroki Tadanao, Obata Hideaki, Saito Shigeru	4. 巻 13
2. 論文標題 Rat model of attention-deficit hyperactivity disorder exhibits delayed recovery from acute incisional pain due to impaired descending noradrenergic inhibition	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5526
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-32512-9	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
---------	---------