

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24年 6 月 1日現在

機関番号：34438

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21592015

研究課題名（和文） 脊髄後角グリシントランスポーターが神経因性疼痛の発症過程に及ぼす役割

研究課題名（英文） A role of glycine transporter on spinal dorsal horn neuron through the pain sensation produced by neuropathic pain model.

研究代表者川崎 康彦（KAWASAKI YASUHIKO）

関西医療大学保健医療学部研究員

研究者番号：50535755

研究成果の概要（和文）：脊髄後角神経細胞に電気生理学的手法を用いて、グリシントランスポーターの及ぼす役割を調べた。興奮性応答、抑制性応答においてグリシントランスポーターの顕著な効果は見られなかった。しかし、グリシン受容体を活性化するグリア細胞由来の伝達物質の D-serine の効果を調べた所、脊髄後角細胞において興奮性では、NMDA 受容体の増強作用、抑制性応答では、グリシン受容体の活性化作用が観察された。この応答は神経傷害性疼痛モデルにおいては、生理的状態と比較すると顕著に異なっていた。

研究成果の概要（英文）：We investigated the effect of glycine transporter in spinal dorsal horn neuron, but we could not find that effect. Therefore, we have demonstrated that d-serine in spinal dorsal horn neuron has two distinct actions, one is an excitatory action mediated by NMDA receptor, the other is an inhibitory action mediated by glycine receptor. Interestingly, the excitatory action by d-serine after peripheral nerve injury was more sensitive than physiological condition, whereas its inhibitory action after peripheral nerve injury was less than naïve one.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床学・麻酔・蘇生学

キーワード：

疼痛管理学

1. 研究開始当初の背景

末梢神経障害によって慢性的な痛みを発症させる神経因性疼痛の治療は、原疾患の克服のみならず多くの罹患者における生活の質(QOL)、日常生活動作(ADL)の改善のために極めて重要である。しかしながら、神経障害性疼痛のメカニズムは未だ解明されておらず、確立された治療法も見つかっていない。

2. 研究の目的

本研究では、痛み情報伝達に重要な役割を果たしている脊髄後角に焦点を当て、脊髄における抑制性神経伝達物質であるグリシンの取り込みを行っているトランスポーターが中枢性感作の誘導、発生に及ぼす役割について神経障害性疼痛モデ

ルラットを用いて詳細に調べることを目
的とする。

3. 研究の方法

電気生理学的手法であるパッチクランプ
法を用いて、成熟ラットの脊髄横断スライ
スを灌流させながら、薬物の投与を行っ
た。免疫組織学的手法を用いて脊髄内のグ
リア細胞を蛍光染色により行い、その後
定量的な評価を行った。実験には正常ラ
ットと末梢神経障害モデルラットを用い
て行い、比較検証した。

4. 研究成果

平成21年度の実験結果より、GlyTの脊
髄後角における効果は顕著でなかった。
平成22年度は生理的状态におけるD-
serineの灌流投与を脊髄横断スライ
スに行った所、グリシン受容体を介する
応答(外向き電流)が観察された。平成
23年度の実験では、さらにモデル動物
(spare nerve injury model)を作製し
、同様にD-serineの及ぼす効果を電
気生理学的に調べた。モデル動物の脊
髄後角細胞における効果は興奮性応答
でのNMDA受容体誘起内向き電流の振
幅は生理的状态のそれと比較して有意
に大きいものであった。更に、抑制性
応答のグリシン受容体誘起の外向き電
流応答についても同様な実験を行った
所、SNIモデル動物脊髄後角細胞での
外向き電流の振幅は生理的状态と比較
して有意に小さいものであった。以上
の結果をまとめると、D-serineは抑
制性であるグリシン受容体を介する電
流を発生し、脊髄後角神経細胞の応答
を抑制する働きをもつ一方、興奮性の
NMDA受容体にも働き、興奮性応答の
修飾にも働くことが示唆された。さら
に神経傷害性疼痛時では、このD-
serineの効果は興奮性応答をより強
く、抑制性応答をより減弱させること
から、生理的状态と比較して、痛みに
より過敏の状態が形成されていくこと
が示唆された。

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 3件)

① Kato G, Kawasaki Y, Koga K, Uta D, Kosugi M,
Yasaka T, Yoshimura M, Ji RR
Organization of intra- and translaminal neuronal
connectivity in the superficial spinal dorsal horn.
J Neurosci 29 2009 5088-5099

② Gao YJ, Zhang L, Samad OA, Suter
MR, Kawasaki Y, Xu ZZ, Park JY, Lind AL, Ma

Q, Ji RR

JNK-induced MCP-1 production in spinal cord
astrocytes contributes to central sensitization and
neuropathic pain J Neurosci. 29 2009 4196-4208

③ Kawasaki Y, Nakatsuka T, Sasaki M, Amaya
F, Kohno T

Effect of d-serine on spinal dorsal horn neurons
Pain res 26 2011 19-28

[学会発表] (計 10件)

① Effect of excitatory amino acid transporter
inhibitor in the superficial dorsal horn neuron

The 13th world congress on pain

② Action of neurosteroids,
dehydroepiandrosterone and
dehydroepiandrosterone sulfate, on the substantia
gelatinosa neurons of the adult rat spinal cord

The 13th world congress on pain

③ Role of excitatory amino acid transporter 1,2
selective inhibitor in the superficial dorsal horn
neuron

The 40st Annual Meeting Society for
Neuroscience

④ Mu opioid receptor agonist modulates synaptic
transmission to neonatal rat spinal ventral horn
neurons but does not affect neuronal death
induced by experimental ischemia

The 40st Annual Meeting Society for
Neuroscience

⑤ In vivo patch-clamp analysis of
dopaminergic antinociceptive actions on
substantia gelatinosa neurons in the spinal cord

The 40st Annual Meeting Society for
Neuroscience

⑥ グリア伝達物質 D-serine の脊髄後角神経細
胞に果たす役割

日本疼痛学会

⑦ Effect of d-serine on superficial dorsal horn
neuron in spinal transverse slice

The 41st Annual Meeting Society for

Neuroscience

⑧ Dopaminergic inhibitory descending pathway is activated by electrical stimulation of A11 in the hypothalamus in *-vivo* patch-clamp analysis

The 41st Annual Meeting Society for Neuroscience

⑨ Effect of L-serine on synaptic transmission in substantia gelatinosa neurons of adult rat spinal cord slices

The 41st Annual Meeting Society for Neuroscience

⑩ Reactive oxygen species enhances glutamate release onto dorsal horn neurons in adult rat spinal cord slices

The 41st Annual Meeting Society for Neuroscience

[図書] (計 1 件)

Brain Medical 川崎康彦、河野達郎
2009 47-52

[産業財産権]

○出願状況 (計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計◇件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者 川崎 康彦
(KAWASAKI YASUHIKO)
関西医療大学・保健医療学部・研究員
研究者番号 50535755

(2) 研究分担者 中塚 映政
(NAKATSUKA TERUMASA)
関西医療大学・保健医療学部・教授
研究者番号：30380752

(3) 研究分担者 河野 達郎
(KOHNO TATSURO)
新潟大学・医歯学系・准教授
研究者番号：00313536

(3) 連携研究者
()

研究者番号：