

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5月16日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21791439

研究課題名（和文） 神経ステロイドと脊髄鎮痛

研究課題名（英文） The analgesic effects of neurosteroids at the level of spinal cord

研究代表者

生駒美穂（IKOMA MIHO）

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：30432082

研究成果の概要（和文）：ラットの脊髄標本を用いて電気生理学的手法を行い、脊髄後角における神経ステロイド（DHEA および DHEAS）の痛覚伝達に関するメカニズムについて調べたところ、DHEA および DHEAS はシナプス伝達において興奮性伝達物質の放出を促進する働きがあることがわかった。神経ステロイドの DHEA および DHEAS は脊髄レベルで疼痛をコントロールする物質である可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）： We investigated the effects of neurosteroids, DHEA and DHEAS on excitatory synaptic transmission in the dorsal horn neurons of the adult rat spinal cord using electrophysiological technique. We found that neurosteroids, DHEA and DHEAS also increased the release of the excitatory transmitter. These data indicate that DHEA and DHEAS modulate the excitability of dorsal horn neurons.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：疼痛管理学・脊髄

1. 研究開始当初の背景

神経ステロイドは、コレステロールから性ステロイドホルモンが作られる過程でできる中間物質または性ステロイドホルモン自身であり、末梢の内分泌腺で生成されるばかりでなく中枢神経系でも生成され、高次機能を制御していることが明らかになってきている。近年、神経ステロイドは脊髄レベルで疼痛をコントロールする物質ではないかと注目されている。しかし、神経ステロイドがどのようなメカニズムで疼痛伝達機構に関与

するかは明らかになっていない。また神経ステロイドはどのような受容体やチャンネルを介して作用を及ぼすかもわかっていない。

2. 研究の目的

電気生理学的手法（パッチクランプ法）を用いて、脊髄後角細胞における神経ステロイド（DHEA および DHEAS）のシナプス伝達に対する作用について調べ、そのメカニズムを明らかにする。とくに神経ステロイドの作用がシ

グマ1受容体を介するものかどうか解析する。

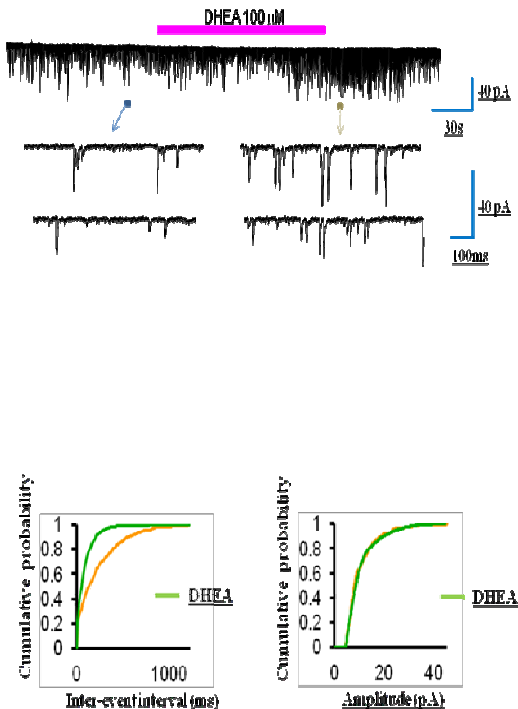
3. 研究の方法

成熟ラットより腰仙部脊髄を摘出し、厚さ約600 μm の脊髄横断スライス標本を作成した。ガラス微小電極を脊髄後角細胞に誘導し、ホールセルパッチクランプ記録を行った。電位を -70mV に固定し、自発性の興奮性シナプス後電流を観察した。DHEA および DHEAS の灌流投与で自発性の興奮性シナプス後電流の大きさと発生頻度がどのような変化を受けるか観察した。

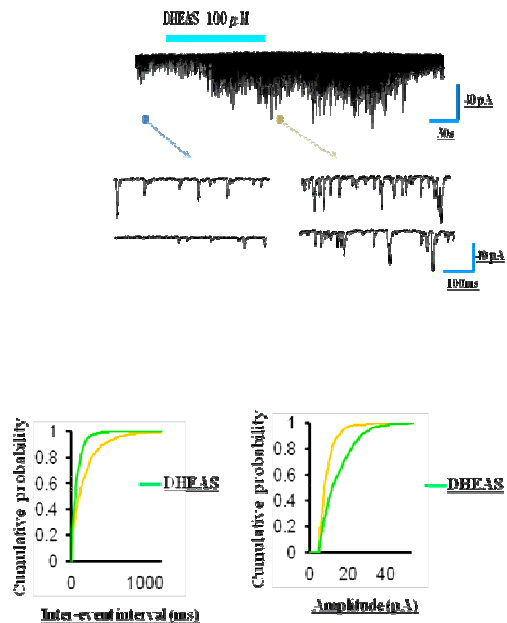
また、それらの反応はシグマ受容体を介するかどうか知るために、シグマ1受容体の拮抗薬を先行して投与しておき、神経ステロイドを還流投与した場合もシナプス後電流の変化がおこるかどうか調べた。

4. 研究成果

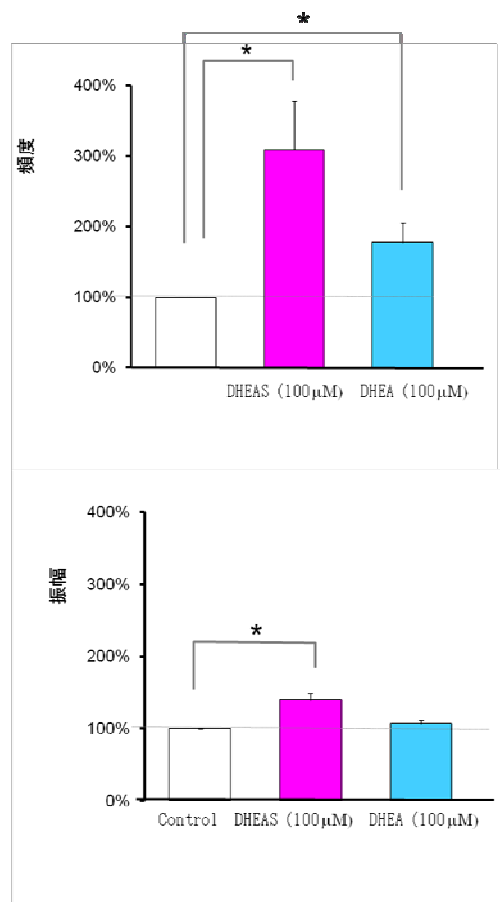
(1) 神経ステロイド DHEA の灌流投与で電流の大きさは変化しなかったが頻度が増加することが確認された。



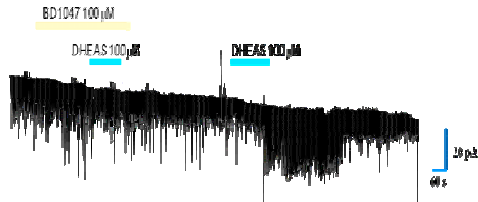
(2) 神経ステロイド DHEAS についても同様な実験をおこなったところ、頻度と振幅ともに増加することが確認された。



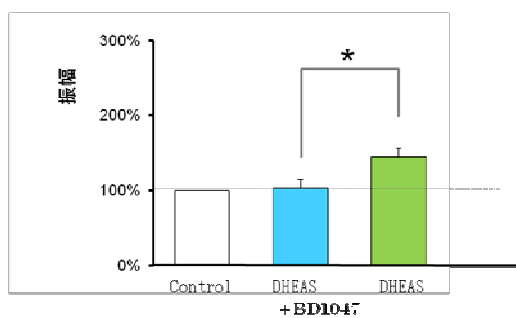
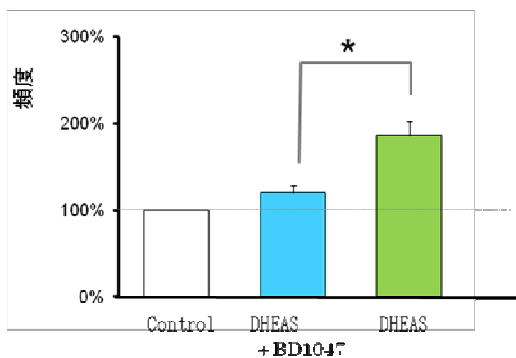
グラフにまとめると以下ようになった。



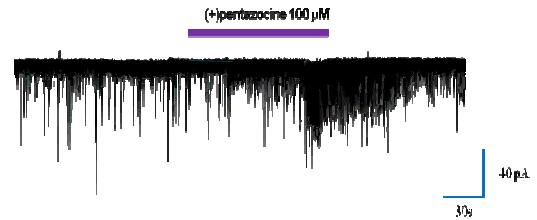
(3) それらの反応はシグマ受容体を介するかどうか知るために、シグマ1受容体の拮抗薬 (BD1047) を先行して投与しておいたところ、DHEAS の作用は BD1047 によって阻害された。つまり DHEAS のシナプス後電流の頻度と振幅の増加させる作用は一部シグマ1受容体を介していることが示唆された。



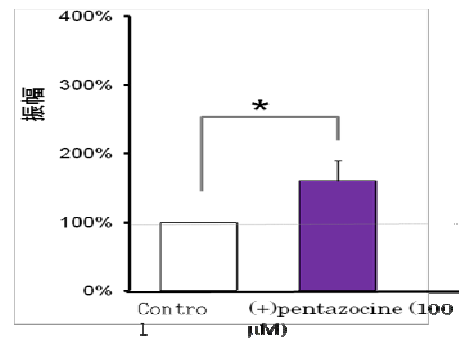
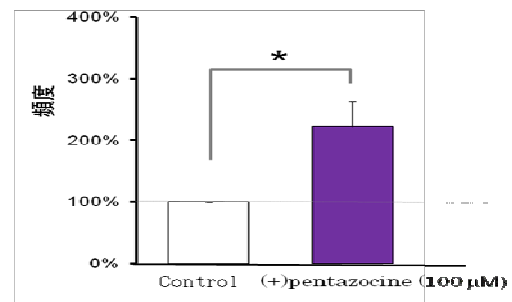
グラフにまとめると以下ようになった。



(4) シグマ1受容体作動薬 ((+)ペンタゾシン) も EPSC の頻度、振幅を増加させた。つまり DHEAS がシグマ1受容体を介して作用すると考えても矛盾しないことが示された。



グラフにまとめると以下ようになった。



これらの結果から神経ステロイド DHEA および DHEAS はシナプス前に作用し、興奮性伝達物質の放出を促進することが分かった。つまり、興奮性シナプス伝達の促進が認められると考える。その作用は一部シグマ1受容体を介することが示唆された。

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2件)

(1) 生駒美穂 河野達郎; オピオイドによる鎮痛作用、*Clinical neuroscience* Vol.30, 152-154, 2012 (査読なし)

(2) Furutani K, Ikoma M, Ishii H, Baba H, Kohno T: Bupivacaine inhibits glutamatergic transmission in spinal dorsal horn neurons. *Anesthesiology* 112: 138-143, 2010 (査読あり)

[学会発表] (計2件)

(1) 生駒美穂; 末梢および脊髄におけるオピオイド鎮痛 (シンポジウム)、日本麻酔科学会 第58回学術集会、2011年5月19日、神戸

(2) Miho Ikoma; Action of neurosteroids, dehydroepiandrosteron sulfate (DHEAS) and dehydroepiandrosterone (DHEA), on the substantia gelatinosa neurons of the adult rat spinal cord、世界疼痛学会、2010年8月29日~9月2日、モントリオール(カナダ)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

生駒美穂 (IKOMA MIHO)

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号: 30432082

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者