

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23390373

研究課題名(和文) 神経障害性疼痛治療に有効な薬剤の機序解明 下行性抑制系の活性化と薬剤可塑性

研究課題名(英文) Mechanisms of effective drugs for management of neuropathic pain relationship between activation of descending inhibitory systems and pharmacologic plasticity

研究代表者

小幡 英章 (OBATA, Hideaki)

群馬大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：20302482

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,300,000円

研究成果の概要(和文)：脳幹から脊髄に投射するノルアドレナリン・セロトニン下行性抑制系は内因性鎮痛系の中でも極めて重要な経路である。神経障害性疼痛時には下行性抑制系の機能は大きく変化する。神経損傷が起きると脊髄の α_2 受容体は、刺激されることによって鎮痛作用を持つアセチルコリンを放出するようになるため、脊髄でノルアドレナリンを増やす作用のある抗うつ薬は神経障害性疼痛を強く抑制する。一方、モルヒネのようなオピオイドはセロトニン下行性抑制系を活性化する。脊髄で増えたセロトニンは5-HT₃受容体を介して神経障害性疼痛を強めるため、オピオイドの効果は急性痛には強い鎮痛作用を発揮するが、神経障害性疼痛には作用が減弱する。

研究成果の概要(英文)：Brainstem-spinal descending noradrenaline (NA) and serotonin (5-HT) systems suppress nociceptive signals from primary afferent neurons to the spinal dorsal horn. These inhibitory systems may play an important role in mechanisms of analgesic action of several drugs such as opioids and antidepressants that are frequently used for management of neuropathic pain. Several lines of evidence suggest that function of the descending inhibitory systems changes dynamically after nerve injury. In this research, we demonstrated followings. First, activation of spinal α_2 -adrenoceptors releases acetylcholine after nerve injury, which results in increasing efficacy of analgesia of antidepressants in neuropathic pain. Second, opioids including morphine activate descending serotonergic neurons and increase 5-HT in the spinal cord. The increased 5-HT facilitate neuropathic pain via spinal 5-HT₃ receptors. Therefore, efficacy of opioids for neuropathic pain is less than that for acute pain.

研究分野：麻酔学

キーワード：ノルアドレナリン セロトニン 下行性抑制系 神経障害性疼痛 薬剤可塑性 脊髄 ラット

1. 研究開始当初の背景

脳幹から脊髄後角に投射する下行性抑制系の代表的な経路は、青斑核 (locus coeruleus: LC) から脊髄後角に投射するノルアドレナリン (NA) 作動性ニューロンと、rostral ventromedial medulla (RVM) に細胞体を持つセロトニン (5-HT) 作動性ニューロンである (図1)。中脳水道灰白質 (periaqueductal grey: PAG) には μ オピオイド受容体が多く発現しているが、オピオイドによって PAG が刺激されると、LC と RVM の活性化を介して脊髄後角で NA と 5-HT が放出されると考えられている。

神経障害性疼痛は治療に難渋するが、第一選択となる薬剤は抗うつ薬やプレガバリンなどである。抗うつ薬 (三環系抗うつ薬、serotonin noradrenaline reuptake inhibitor: SNRI) はシナプスで NA/5-HT の再取り込みを抑制して、脊髄後角の NA/5-HT 濃度を高める。脊髄後角で NA は α_2 受容体を介して鎮痛作用を発揮するが、特に神経障害性疼痛に対しては作用が増強する。その理由として脊髄後角の NA 線維が増加すること (Hayashida et al., Pain 2008;136:348-55)、 α_2 受容体の刺激でアセチルコリン (ACh) が放出されること (Obata et al., Anesthesiology 2005;102:657-62) などが、神経障害性疼痛の動物モデルで示されている。これに対して 5-HT は、脊髄後角で急性痛には鎮痛物質として働くが、神経障害性疼痛時には、痛みを増強する性質がある (Suzuki et al., Trends Pharmacol Sci. 2004;25:613-7)。神経障害性疼痛の薬物療法における興味深い点は、薬剤の鎮痛効力の変化 (薬剤可塑性) である。たとえば抗うつ薬は鎮痛薬ではないが、神経障害性疼痛には有効である。これに対してモルヒネは急性痛には強い鎮痛作用を発揮するが、神経障害性疼痛には鎮痛効果が減弱する。このような薬剤可塑性には神経損傷による下行性抑制系の変化が強く関与している可能性が高い。

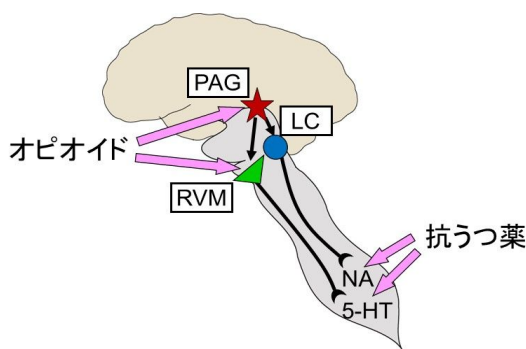


図1. 研究の仮説。抗うつ薬やオピオイドは NA・5-HT 下行性抑制系を活性化して鎮痛作用を発揮するが、神経障害性疼痛時には下行性抑制系の可塑的变化によって鎮痛作用の効力に変化が起きる。

2. 研究の目的

本研究は神経障害性疼痛に使用されている薬剤が、下行性抑制系を活性化する点に着目し、神経障害性疼痛に対する薬剤可塑性の機序を解明することによって、最も有効な薬物療法の確立に寄与することを目的とした。本研究は以下の3つの目的に分けた。

【目的1】NA 線維の増加は α_2 受容体を介する薬剤の鎮痛作用の増強に関与しているか?

【目的2】 α_2 受容体を介した ACh の放出とその後の鎮痛作用の機序を明らかにする

【目的3】オピオイドの鎮痛作用に対する脊髄 5-HT の役割を検討する

目的1と2では脊髄後角の α_2 受容体の刺激が、神経障害性疼痛を強く抑制する機序を解明し、目的3では神経障害性疼痛へのオピオイドの作用が減弱する機序に関して、脊髄 5-HT の役割を検討した。

3. 研究の方法

すべての実験には雄 SD ラットを用いた。方法は大きく分けて、痛みの行動実験、脊髄後角での神経伝達物質の測定 (マイクロダイアライシス法)、免疫組織化学の3つである。正常ラットもしくは sham ラット (実験によって異なる) と、神経障害性疼痛モデル (Spinal nerve ligation: SNL) での違いを、これら3つの手法を用いて比較する。特に行動実験においては、Paw-pressure test で下肢に機械的侵害刺激を与えて逃避閾値を観察すると、正常ラットもしくは sham ラットに対しては急性痛を評価することになり、SNL ラットでは機械的痛覚過敏を評価することになる。これらの方法によって下行性抑制系を活性化する薬剤が、神経障害性疼痛を抑制する機序を明らかにする。

4. 研究成果

(1) 目的1 (NA 線維の増加は α_2 受容体を介する薬剤の鎮痛作用の増強に関与しているか?) に関しては次のような知見を得た。神経障害性疼痛モデルの SNL ラットでは、脊髄後角の NA 線維が増加するばかりでなく、NA そのものの含有量も増加していた。抗うつ薬である SNRI を全身投与すると脊髄で NA と 5-HT が共に増加したが、主に NA が α_2 受容体を介して神経障害性疼痛を抑制した。しかし急性痛に対しては全く鎮痛作用がなかった。このことから、抗うつ薬は神経障害性疼痛時に脊髄で増加している NA をさらに増加させるような働きによって、鎮痛作用をもたらしていることが示唆された。これらの結果は主に Nakajima K, et al. Pain 2012;153:990-7 に発表した。 α_2 受容体作動薬デクスメドミジンを髄腔内投与 (0.1-1.0 μg) し、下肢の逃避閾値を paw-pressure test で測定すると SNL ラットでは痛覚過敏を抑制したが、正常ラットへの急性痛に対しては効果がなかった。マイクロダイアライシスを用いた実験では、デクスメドミジンを脊髄

に灌流投与すると SNL ラットでは ACh が増加したが、正常動物では ACh は増加しなかった。この結果は Kimura et al., Neurosci Lett 2012;529:70-4 に発表した。

脊髄の NA を神経毒で枯渇させても α_2 受容体作動薬の神経障害性疼痛モデルへの鎮痛作用は残ることが他のグループから報告されている。これらの結果から総合的に考えると、脊髄後角の α_2 受容体の刺激によって ACh が放出されることが、神経障害性疼痛に対する NA の鎮痛作用の主たる機序であり、NA 線維の増加自体は重要でないことが示唆された。

(2) 目的 2 (α_2 受容体を介した ACh の放出とその後の鎮痛作用の機序を明らかにする) では次のような結果を得た。ACh の神経障害性疼痛に対する鎮痛機序を調べるために、脳血液関門を通過するコリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジルを用いて実験を行った。ドネペジルの全身投与 (0.3-1 mg/kg) は投与量依存性に SNL ラットの痛覚過敏を抑制した。マイクロダイアリシスによる実験では、ドネペジルの投与によって脊髄で ACh と GABA が増加した。これは正常ラットでも SNL ラットでも起こる現象であった。以上から、ACh は GABA を放出させて神経障害性疼痛を抑制することが明らかになった。この成果は主に Kimura et al., Anesthesiology 2013;118:173-80 に発表した。

(3) 目的 3 (オピオイドの鎮痛作用に対する脊髄 5-HT の役割を検討する) では、臨床においてオピオイドが神経障害性疼痛に無効な場合があるが、この現象に脊髄 5-HT がどのような役割を果たしているのかを検討し、以下の結果を得た。正常ラットと SNL ラットにモルヒネを全身投与して、下肢の逃避閾値を paw-pressure test 測定すると、正常ラットに対しては強い鎮痛作用が認められたが、SNL の痛覚過敏に対しては効果がほとんどなかった。モルヒネの正常ラットへの鎮痛作用は、脊髄に 5-HT₃ 受容体拮抗薬を投与すると減弱したが、SNL の痛覚過敏に対しては同様の処置により効果が強まった。脊髄の 5-HT ニューロンを神経毒で破壊すると、モルヒネの正常ラットへの鎮痛作用は減弱したが、SNL の痛覚過敏に対しては鎮痛効果が強まった。モルヒネを全身投与して脊髄のモノアミンの変化をマイクロダイアリシスで観察すると 5-HT は増加したが NA は変化がなかった。RVM の 5-HT ニューロンを免疫染色で観察すると、モルヒネの全身投与後に 5-HT ニューロンに興奮性マーカーである c-fos が発現していた。以上の結果からモルヒネのようなオピオイドを全身投与した時の鎮痛作用は、急性痛には強い作用を示すが、神経障害性疼痛に対しては減弱する。オピオイドは RVM の 5-HT ニューロンを活性化して脊髄で 5-HT を増加させるが、増加した 5-HT が 5-HT₃ 受容体を介して神経障害性疼痛に対する効果を減弱させていることが明らかに

なった。この成果は Kimura M, et al, Anesthesiology 2014;121:362-71 に発表した。

以上、3 つの研究を終えて、神経障害性疼痛時には NA・5-HT 下行性抑制系は大きく変化することが明らかになった。神経障害性疼痛の治療に際しては、NA 系を活性化する薬剤はその作用が強まり、5-HT 系を活性化する薬剤は作用が減弱する可能性が示された。

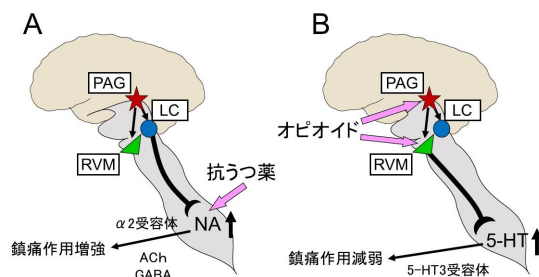


図 2 . 成果のまとめ。(A) 抗うつ薬は主に脊髄で NA を増加させ、神経障害性疼痛時には α_2 受容体を介して ACh を放出し鎮痛作用を発揮する。(B) オピオイドは脊髄で 5-HT を増加させるが、増加した 5-HT は神経障害性疼痛を増強するため、オピオイドの鎮痛作用は減弱する。

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 20 件)

Hoshino H, Obata H, Nakajima K, Mieda R, Saito S. Anti-hyperalgesic effects of intrathecal bupropion, a dopamine and noradrenaline reuptake inhibitor, in a rat model of neuropathic pain. Anesth Analg, 査読有, 120;2015:460-466
DOI: 10.1213/ANE.0000000000000540

小幡 英章, 慢性痛の薬物療法、Practice of Pain Management、査読なし、6 巻 2015、pp26-29
http://med.m-review.co.jp/magazine/detail/J0062_0601_0026-0029.html

小幡 英章, 神経障害性疼痛に対する抗うつ薬の作用機序は? Lisa、査読なし、22 巻 2015、pp20-23
<http://medicalfinder.jp/doi/abs/10.11477/mf.3101200093>

Suzuki T, Tobe M, Obata H, Tabata Y, Saito S. Efficacy and duration of analgesia from a sustained-release lidocaine sheet in humans. International Journal of Drug Delivery, 査読有, 6; 2014:75-81
<http://www.arjournals.org/index.php/ijdd/in dex>

Lee HG, Choi JI, Yoon MH, Obata H, Saito S, Kim WM. The antiallodynic effect of intrathecal tianeptine is exerted by increased serotonin and norepinephrine in the spinal dorsal horn. *Neurosci Lett*, 査読有, 583;2014:103-107
DOI: 10.1016/j.neulet.2014.09.022

Kimura M, Obata H, Saito S. Peripheral nerve injury reduces analgesic effects of systemic morphine via spinal 5-hydroxytryptamine 3 receptors. *Anesthesiology*, 査読有, 121;2014:362-371
DOI: 10.1097/ALN.0000000000000324

小幡 英章、神経障害性疼痛の疫学、臨床麻酔、査読なし、38 巻、2014、pp 491-498
<http://manami.uwalava.info/index.php?id=2805>

Kimura M, Hayashida K, Eisenach JC, Saito S, Obata H. Relief of hypersensitivity after nerve injury from systemic donepezil involves spinal cholinergic and γ -amino butyric acid (GABA) mechanisms. *Anesthesiology*, 査読有, 118; 2013:173-180
DOI: 10.1097/ALN.0b013e318277a81c

荻野 祐一、小幡 英章、整形外科関連疾患での慢性の痛み III. 部位別の治療方針、5) 慢性痛、術後慢性痛、ペインクリニック、査読なし、34 巻、2013、S205-212.
<http://manami.uwalava.info/index.php?id=1281683089>

Suto T, Obata H, Tobe M, Oku H, Yokoko H, Nakazato Y, Saito S. Long-term effect of epidural injection with slow-release lidocaine particles in a rat model of postoperative pain. *Br J Anaesth*, 査読有, 109;2012:957-967
DOI: 10.1093/bja/aes302

Kimura M, Saito S, Obata H. Dexmedetomidine decreases hyperalgesia in neuropathic pain by increasing acetylcholine in the spinal cord. *Neurosci Lett*, 査読有, 529;2012:70-74
DOI: 10.1016/j.neulet.2012.08.008

Kohno T, Kimura M, Sasaki M, Obata H, Amaya F, Saito S. Milnacipran inhibits glutamatergic N-Methyl-D-Aspartate receptor activity in Spinal Dorsal Horn Neurons. *Mol Pain*, 査読有, 8;2012:45
DOI: 10.1186/1744-8069-8-45

Hayashida K, Kimura M, Yoshizumi M, Hobo S, Obata H, Eisenach JC. Ondansetron reverses anti-hypersensitivity from clonidine in rats following peripheral nerve injury: Role of γ -amino butyric acid (GABA) in α 2-adrenoceptor and 5-HT3 serotonin receptor analgesia. *Anesthesiology*, 査読有, 117;2012:389-398
DOI: 10.1097/ALN.0b013e318260d381

Kimura M, Obata H, Saito S. Antihypersensitivity effects of tramadol hydrochloride in a rat model of postoperative pain. *Anesth Analg*, 査読有, 115;2012:443-449
DOI: 10.1213/ANE.0b013e31825683c3

木村 雅文、小幡 英章、術後鎮痛の薬理学的研究、臨床麻酔、査読なし、36 巻、2012、pp862-868
<http://manami.uwalava.info/index.php?id=2805>

小幡 英章、痛みのバイオロジー 下行性制御：抑制と促進、Lisa、査読なし、19 巻、2012、pp484-488
<http://medicalfinder.jp/doi/abs/10.11477/mf.3101101526>

Nakajima K, Obata H, Iriuchijima N, Saito S. An increase in spinal cord noradrenaline is a major contributor to the antihyperalgesic effect of antidepressants after peripheral nerve injury in the rat. *Pain*, 査読有, 153;2012:990-997
DOI: 10.1016/j.pain.2012.01.029

河野 達郎、小幡 英章、慢性疼痛治療薬の脊髄鎮痛メカニズム、麻酔、査読なし、60 巻、2011、S113-120
<http://www.de-hon.ne.jp/digital/bin/product.asp?sku=1491008314111701300P>

木村 雅文、小幡 英章、トラマドール、臨床麻酔、査読なし、32 巻、2011、pp1669-1674
<http://manami.uwalava.info/index.php?id=2805>

小幡 英章、「Translational research としての痛みモデル」-術後痛モデル-、ペインクリニック、査読なし、32 巻、2011、pp1651-1657
<http://manami.uwalava.info/index.php?id=1281683089>

〔学会発表〕(計 20 件)

Hoshino H, Obata H, Nakajima K, Mieda R, Saito S. Anti-hyperalgesic effects of

intrathecal bupropion, a dopamine and noradrenaline reuptake inhibitor, in a rat model of neuropathic pain. Society for Neuroscience Annual Meeting 2014, Washington DC, November 19, 2014

Kimura M, Obata H, Saito S. Peripheral nerve injury reduces antinociceptive effects of systemic morphine via spinal 5-HT3 receptors. Society for Neuroscience Annual Meeting 2014, Washington DC, November 18, 2014

橋谷 舞、須藤 貴史、林田 健一郎、小幡 英章、齋藤 繁、神経障害性疼痛における下行性抑制系機能の変化と Histone Deacetylase inhibitor の役割、日本麻酔学会関東甲信越・東京支部第 54 回合同学術集会、2014 年 8 月 30 日、東京

廣木 忠直、木村 雅文、杉峰 里美、中島 邦枝、荻野 祐一、高澤 知規、鈴木 英雄、小幡 英章、藤田 尚、齋藤 繁、「慢性痛みリハビリテーションプラン」の取組について、日本ペインクリニック学会第 48 回大会、2014 年 7 月 24 日、東京

荻野 祐一、杉峰 里美、新田 一仁、福井 聖、小幡 英章、齋藤 繁、誘因なく発症した CRPS 症例（脳形態学的提示）、日本ペインクリニック学会第 48 回大会、2014 年 7 月 24 日、東京

須藤 貴史、林田 健一郎、小幡 英章、齋藤 繁、慢性疼痛における下行性抑制系の減弱 -青斑核のグルタミン酸調節と脊髄ノルアドレナリン、第 36 回疼痛学会、2014 年 6 月 21 日、大阪市

小幡 英章、木村 雅文、齋藤 繁、神経障害性疼痛に対するモルヒネの鎮痛作用減弱に脊髄の 5-HT3 受容体が関与している、第 36 回疼痛学会、2014 年 6 月 20 日、大阪市

杉峰 里美、荻野 祐一、川道 拓東、小幡 英章、齋藤 繁、慢性疼痛患者の多面的評価と脳形態学的考察、日本麻酔科学会第 61 回大会、2014 年 5 月 16 日、横浜市

星野 一、小幡 英章、齋藤 繁、神経障害性疼痛モデルラットにおける髄腔内ブプロピオンの鎮痛効果および脊髄後角でのノルアドレナリン・ドパミンの継時的推移、日本麻酔科学会第 61 回大会、2014 年 5 月 16 日、横浜市

杉峰 里美、小幡 英章、高澤 知規、

齋藤 繁、健常人の内因性鎮痛系の機能測定、日本麻酔科学会第 61 回大会、2014 年 5 月 15 日、横浜市

木村 雅文、小幡 英章、齋藤 繁、神経障害性疼痛に対するモルヒネの鎮痛作用の減弱に脊髄の 5-HT3 受容体が関与している、日本麻酔科学会第 61 回大会、2014 年 5 月 15 日、横浜市

Kimura M, Obata H, Saito S. Peripheral nerve injury reduces antinociceptive effects of systemic morphine via spinal 5-HT3 receptors. The European Anesthesiology Congress Euroanesthesia 2013, Barcelona, June 2, 2013

星野 一、小幡 英章、齋藤 繁、神経障害性疼痛ラットモデルにおける髄腔内ブプロピオンの鎮痛効果、日本ペインクリニック学会第 47 回大会、2013 年 7 月 14 日、大宮市

木村 雅文、荻野 祐一、中島 邦枝、肥塚 史郎、小幡 英章、齋藤 繁、慢性痛改善に有効な「慢性痛みリハビリテーションプラン」、日本麻酔科学会第 60 回学術集会、2013 年 5 月 24 日、札幌市

Takai Y, Yamamoto-Mitani N, Obata H, Kanda K, Saito S. Experience and perception of older persons with chronic pain: a quantitative research. 14th world congress on pain, Milan, August 28, 2012

Obata H, Kimura M, Saito S. Systemic donepezil reduces hypersensitivity after nerve injury by increasing acetylcholine concentration to induce-subsequent GABA release in the spinal cord. 14th world congress on pain, Milan, August 31, 2012

木村 雅文、小幡 英章、齋藤 繁、神経障害性疼痛時のアセチルコリンを介した鎮痛作用、日本麻酔科学会第 59 回学術集会、2012 年 6 月 8 日、神戸市

中島 邦枝、小幡 英章、齋藤 繁、神経障害性疼痛時における抗うつ薬の鎮痛機序、日本麻酔科学会第 59 回学術集会、2012 年 6 月 7 日、神戸市

Kimura M, Obata H. Antihypersensitivity effects of donepezil in a rat model of neuropathic pain. Society for Neuroscience Annual Meeting 2011, Washington DC, November 12, 2011

木村 雅文、小幡 英章、ドネペジルの

鎮痛作用について -ラット神経障害性疼痛モデルとマイクロダイアライシスでの検討-、第33回日本疼痛学会、2011年7月23日、松山市

〔図書〕(計 7 件)

小幡 英章、文光堂、痛みの診療キーポイント(川真田樹人編集)、2014、pp65

星野 一、小幡 英章、文光堂、痛みの診療キーポイント(川真田樹人編集)、2014、pp102

廣木 忠直、小幡 英章、文光堂、痛みの診療キーポイント(川真田樹人編集)、2014、pp53

須藤 貴史、小幡 英章、文光堂、痛みの診療キーポイント(川真田樹人編集)、2014、pp17

小幡 英章、斎藤 繁、麻酔科医のための周術期疼痛管理(川真田樹人編集)、中山書店、2014、pp14-21

小幡 英章、文光堂、痛みの薬物療法(山本達郎編集)、2013、pp111-113

小幡 英章、文光堂、痛みの薬物療法(山本達郎編集)、2013、pp107-110

6. 研究組織

(1)研究代表者

小幡英章 (OBATA, Hideaki)

群馬大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：20302482