

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：12301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2012～2013

課題番号：24890036

研究課題名(和文) 神経障害性疼痛におけるオピオイドの鎮痛作用減弱機序の解明

研究課題名(英文) The mechanisms of reduced analgesic effect of morphine in neuropathic pain

研究代表者

木村 雅文 (Kimura, Masafumi)

群馬大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50637121

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円、(間接経費) 690,000円

研究成果の概要(和文)：現在、多くの患者さんが痛みを苦しんでいる。その痛みの中の一つである神経障害性疼痛に対して、強力な鎮痛薬であるモルヒネの鎮痛効果が弱くなる可能性が医療の現場で指摘されている。ネズミを使ったこの研究からも同様な結果が得られた。その鎮痛効果が弱まる原因として、痛みを伝えている脊髄においてセロトニンという物質が通常では痛みを抑えるために作用しているが、神経障害性疼痛では痛みを起こすために作用していることが分かった。そして、モルヒネはそのセロトニンを増加させる作用があることも明らかとなった。これらの結果から、セロトニンの作用をブロックする薬剤が神経障害性疼痛の治療に効果がある可能性が明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Morphine produces powerful analgesic effects against acute pain, but it is not as effective against neuropathic pain. Intraperitoneal administration of morphine produced analgesic effects in normal and SNL rats, but the effects were greater in normal rats. Morphine increased 5-HT release, but not noradrenaline release, in the spinal dorsal horn via activation of serotonergic neurons in the rostral ventromedial medulla. Intrathecal pretreatment with ondansetron or 5,7-dihydroxytryptamine creatinine sulfate attenuated the analgesic effect of morphine in normal rats but increased the analgesic effect of morphine in SNL rats.

Systemic administration of morphine increases 5-HT levels in the spinal cord, and the increase in 5-HT contributes to morphine-induced analgesia in the normal state, but attenuates that in neuropathic pain through spinal 5-HT₃ receptors. The plasticity of the descending serotonergic system may contribute to the reduced efficacy of systemic morphine in neuropathic pain.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・疼痛学

キーワード：下行性抑制 神経障害性疼痛 モルヒネ オピオイド

1. 研究開始当初の背景

術後疼痛や癌性疼痛に対して強力な鎮痛作用を持つオピオイドは、神経障害性疼痛に対しては鎮痛作用が減弱すると報告されているが、そのメカニズムは明らかとなっていない。オピオイドは脳幹からの下行性抑制系を活性化し、脊髄後角においてノルアドレナリン (NA) やセロトニン(5-HT)を増加させることで、鎮痛を起こすといわれている。脊髄後角で増加した5-HTは鎮痛を起こす下行性抑制系と、発痛を起こす下行性促進系に参与しているが、神経障害性疼痛では抑制系と促進系のバランスが崩れ、5-HTが発痛物質として作用していることが示唆されている。オピオイド投与により脊髄後角で増加した5-HTが発痛物質として働き、オピオイドμ受容体を介した鎮痛作用を減弱している可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では特に以下の点を詳細に検討する。

- ①神経障害性疼痛でのノルアドレナリン・セロトニン作動性ニューロンの可塑的变化
- ②神経障害性疼痛におけるオピオイドの鎮痛作用減弱の機序

これらの研究成果により、神経障害性疼痛に対するオピオイドの最適な投与方法の確立を目指す。

3. 研究の方法

オピオイドとしてモルヒネを使用し、実験方法は大きく分けて下記の3つの方法で行う。

①行動実験

神経障害性疼痛モデル(SNL)は雄SDラットの右L5脊髄神経を結紮切離し作成した。塩酸モルヒネ(1, 3, 10mg/kg)を腹腔内投与し、逃避閾値をpaw pressure testによって測定した。モルヒネの鎮痛機序に対するセロトニンの作用を評価するため、オンダンセトロン(5-HT₃受容体拮抗薬)0.3, 3μg、または5,7-dihydroxytryptamine (5,7DHT: 5-HTデプレーター)100μgを髄腔内投与したのち、モルヒネの鎮痛作用の変化を測定した。

②マイクロダイアリシス

モルヒネ投与後の脊髄後角における5HTとノルアドレナリン(NA)の変化を測定した。SNLまたはnormalラットのTh12, L1椎弓を切除し、マイクロマニピュレーターを用いて脊髄腰膨大部の後角に約20°の角度で直管型透析プローブを刺入した。リング液を1μL/minで2時間還流後、モルヒネ(10mg/kg)を腹腔内投与し、回収サンプルを15分ごとにHPLCを用いて分析した。

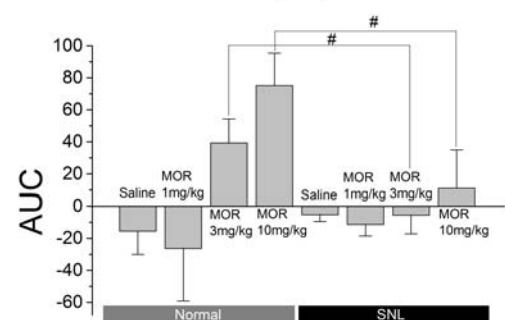
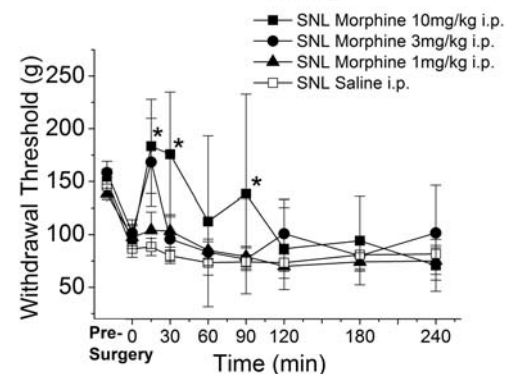
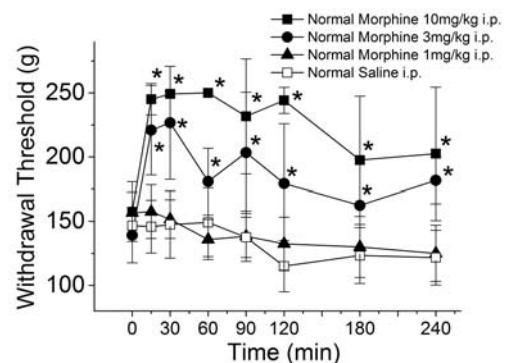
③免疫組織化学的検討

モルヒネ投与による延髄吻側腹内側核(RVM)の反応を観察する為、ラットを還流固定した後、Tryptophan Hydroxylaseとc-Fosによる

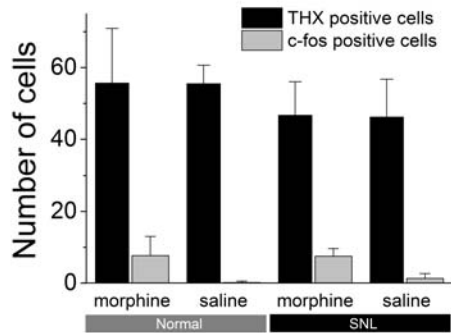
蛍光二重染色を行った。

4. 研究成果

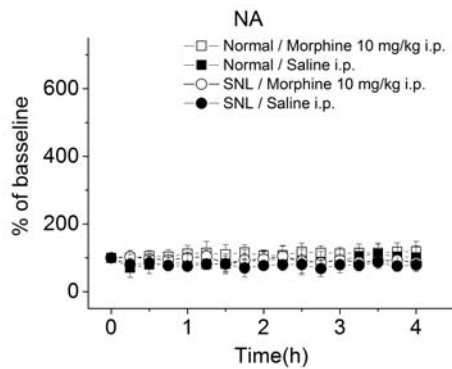
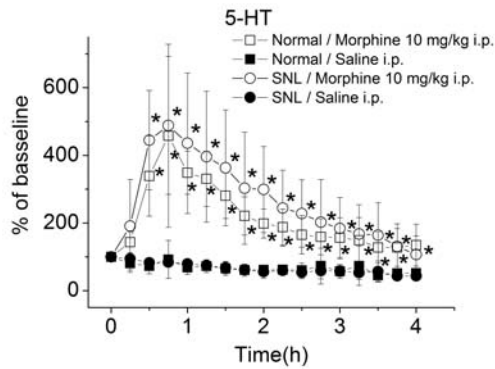
神経障害性疼痛ラットに対するモルヒネの鎮痛効果について行動実験を行ったところ、正常ラットでは十分な鎮痛効果を発揮していたモルヒネが、神経障害性疼痛モデル(SNLモデル)ラットでは、鎮痛効果が減弱していることが明らかとなった。



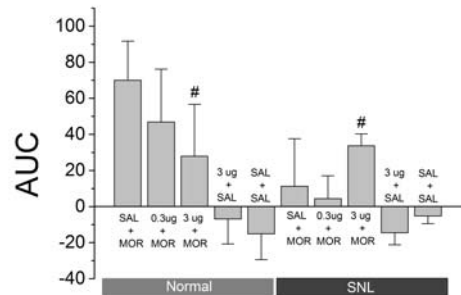
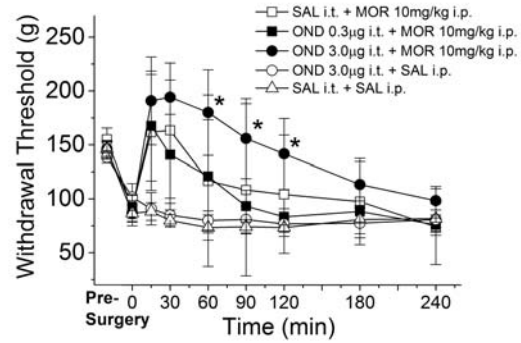
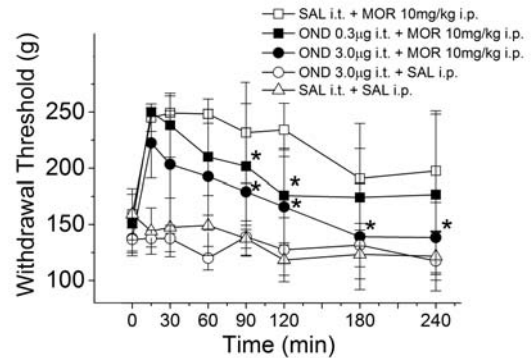
その原因として、脊髄で発痛と鎮痛の双方に参与しているセロトニン(5HT)の関与が疑われた。免疫組織学的研究からは、モルヒネの腹腔内投与により脊髄後角に投射している延髄吻側腹内側部核(RVM)のc-Fos陽性5-HTニューロンの割合が増加することが明らかとなった。



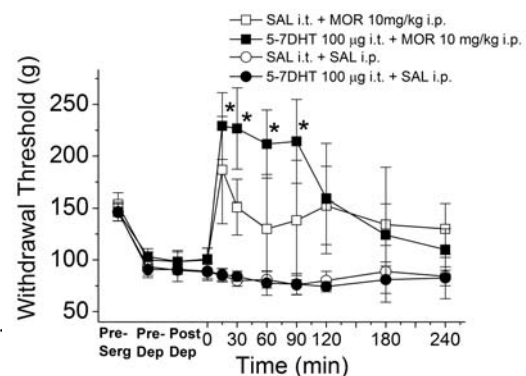
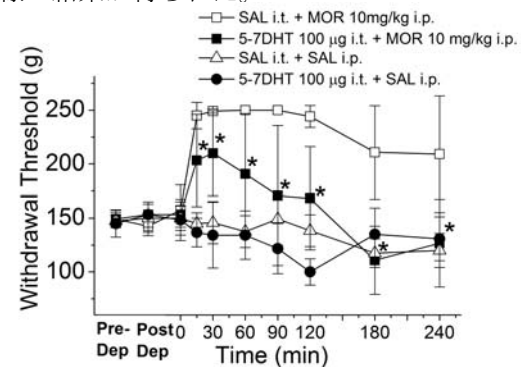
またマイクロダイアライシス法を用いた研究からは、モルヒネ全身投与により、痛み伝達の修飾部位である脊髄後角での 5-HT が増加することが明らかとなった。一方、脊髄後角で鎮痛に関与しているノルアドレナリン (NA) はモルヒネ投与後も変化することなく、モルヒネの鎮痛作用において NA の関与は少ないと考えられた。

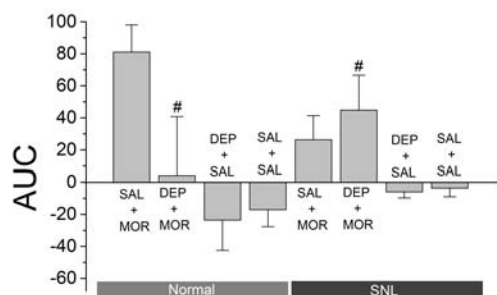


また、脊髄で増加した 5HT が鎮痛、発痛のどちらに関与するのか、5-HT₃ 受容体拮抗薬であるオンダンセトロンを髄腔内に投与して、モルヒネの鎮痛効果を測定したところ、正常ラットではモルヒネの鎮痛効果が減弱し、SNL ラットでは鎮痛効果が増加した。



また、その他の 5-HT レセプターの関与を調べるため、5-HT デプレーターである 5,7-dihydroxytryptamine を投与しても、同様の結果が得られた。





以上の結果から、全身投与したモルヒネはRVMを刺激し脊髄後角で5-HTを増加させ、正常状態ではそれが鎮痛に、神経障害性疼痛では発痛に働いていることが示唆された。この現象には脊髄の5-HT₃受容体が関与しており、5-HT₃拮抗薬の併用が神経障害性疼痛の治療に有効である可能性が示された。

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 1 件)

Peripheral Nerve Injury Reduces Analgesic Effects of Systemic Morphine via Spinal 5-HT₃ Receptors. Kimura M, Saito S, Obata H. *Anesthesiology*, 2014 (査読有・in press)

〔学会発表〕(計 1 件)

平成 25 年 6 月 3 日

Peripheral nerve injury reduces antinociceptive effects of systemic morphine via spinal 5-HT₃ receptors.

Masafumi Kimura

(Euroanaesthesia 2013, Barcelona, Spain)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 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 0 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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木村 雅文 (KIMURA, Masafumi)

群馬大学医学部附属病院・助教

研究者番号 : 50637121