

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 20 日現在

機関番号：21601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670678

研究課題名(和文)内因性鎮痛系における下行性抑制系の役割 -基礎と臨床からのアプローチ-

研究課題名(英文)The role of the descending inhibitory system in endogenous analgesia

研究代表者

小幡 英章 (Obata, Hideaki)

福島県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：20302482

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の動物実験では、内因性鎮痛系の中でも特にノルアドレナリン作動性下行性抑制系が慢性痛時にどのように変化するかを調べた。神経障害性疼痛モデル(SNL)を作成後5週間経過すると、内因性鎮痛が減弱し、その原因にはノルアドレナリン作動性下行性抑制系の減弱が関与していた。アミトリプチリンを5日間投与すると、内因性鎮痛の減弱を抑制できた。

臨床研究では健常人を対象にプレガバリン(150mg内服)が内因性鎮痛を増強するのか、プラセボ投与群と比較した。プレガバリンはプラセボと比較して内因性鎮痛を増強しなかった。しかし内因性鎮痛が弱い人ほど、プレガバリンによって内因性鎮痛が強まることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：We examined the change in endogenous analgesia (NSIA) over time after right L5 spinal nerve ligation (SNL) in rats. NSIA was attenuated 5 and 6 w after SNL accompanied with dysfunction of the descending noradrenergic inhibition. These were recovered by five daily injections of amitriptyline (10 mg/kg/day). These data suggest that endogenous analgesia in neuropathic pain states is strongly decreased from a certain time after nerve injury, and amitriptyline reverses the attenuation of endogenous analgesia.

In the clinical study, we examined the effect of pregabalin in endogenous analgesia using CPM. CPM were measured before and after pregabalin or placebo administration. Fifty-nine healthy subjects were randomly assigned to either a pregabalin group or a placebo group. The correlation between initial CPM and the change in CPM was significantly strong in pregabalin group compared to placebo group. Pregabalin could be more effective in subjects with the lower endogenous analgesia.

研究分野：麻酔科学

キーワード：ノルアドレナリン 内因性鎮痛 下行性抑制系 神経障害性疼痛

## 1. 研究開始当初の背景

生体に侵害刺激が加わると、内因性鎮痛系が活性化して痛みを抑制する。内因性鎮痛系が減弱すると、様々な慢性痛を引き起こすとの報告がある (Yarnitsky et al., Pain 2008)。内因性鎮痛系には多くの機序が関与すると考えられており、代表的なものは脊髄後角での鎮痛、内因性オピオイド系、下行性抑制系、diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) などである。

近年、内因性鎮痛系の機能を調べる方法が基礎 (動物モデル) と臨床のいずれにおいても報告されている。動物を用いた方法は noxious stimulation induced analgesia (NSIA) と呼ばれ (Kimura et al., Anesthesiology 2015) 臨床での方法は conditioned pain modulation (CPM) と呼ばれている (Granot et al., Pain 2008)。いずれの方法も、ある部位に痛みを加えると、他の部位には鎮痛がかかることを利用した評価法である。Granot らのグループは糖尿病性神経障害の患者に対して CPM を適用し、serotonin noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI) であるデュロキセチンは内因性鎮痛系を強化してその痛みを抑制すると報告している (Yarnitsky et al., Pain 2012)。SNRI は下行性抑制系の神経伝達物質であるセロトニン(5-HT)とノルアドレナリン(NA)を脊髄で増加させる。このことから下行性抑制系は内因性鎮痛系の中でも中心的な役割を果たしている可能性が高い。神経障害性疼痛の治療において SNRI と並んで第 1 選択とされる GABA 誘導体 (プレガバリン/ガバペンチン) は、機序は異なるものの SNRI と同様に下行性抑制系を活性化する。

## 2. 研究の目的

本研究では、内因性鎮痛系の中でも、特に下行性抑制系の役割に焦点を絞り、動物実験で内因性鎮痛系における下行性抑制系の役割を解明すること、並びにプレガバリンがヒ

トの内因性鎮痛系を強化するのか、これらの 2 点について検討を行った。

## 3. 研究の方法

### 目的 1: 内因性鎮痛系の可塑性における下行性抑制系の役割を動物モデルで検討する

動物の内因性鎮痛系評価モデルである NSIA は、ラットの前肢にカプサイシンを投与すると、後肢への機械的侵害刺激に対する逃避閾値が上がることを利用するものである。この機序には脊髄での GABA やオピオイドを介した作用が報告されているが (Tamberi et al., Pain 2009) 詳しい機序は不明である。本研究では特に下行性抑制系との関連を調べるために、行動実験と並行して、ラットの脊髄後角での NA と 5-HT の変動をマイクロダイヤライシス法で評価した。また、内因性鎮痛系の可塑性を調べるために、神経障害性疼痛モデル (spinal nerve ligation: SNL) 作成し、異なった時期での NSIA と下行性抑制の機能を調べた。

### 目的 2: プレガバリンの内因性鎮痛系(CPM)への作用を健康なボランティアで検討する

Granot らによって報告された CPM を用いて内因性鎮痛系を評価する。熱刺激を使用してまず痛みが Verbal rating score (VRS) で 6/10 となる程度の熱刺激 (通常 45-47℃) を利き手の前腕に加えその時の痛みを VRS で計測する。次に反対側の手を 46.5℃の湯の中に入れてながら同様のことを行うと、内因性鎮痛が惹起されるため、利き手への熱刺激の VRS は通常低下する。よって内因性鎮痛系を強める方法があれば、神経障害性疼痛のような慢性痛の治療を行う上で有効な治療法となり得る。プレガバリンは青斑核を刺激し脊髄で NA を放出することが知られている。本研究ではプレガバリンが内因性鎮痛系を強化する薬剤であるかどうかを、健康ボランティア検討した。

#### 4 . 研究成果

##### 目的 1 : 内因性鎮痛系の可塑性における下行性抑制系の役割を動物モデルで検討する

ラットの NSIA モデルを用いて、慢性痛時の内因性鎮痛系を評価した。正常動物では左前肢にカプサイシンを皮下注すると、左後肢の機械的侵害刺激に対する逃避閾値が上昇し、NSIA (内因性鎮痛) が認められた。反対側の右 L5 脊髄神経を切断し、神経障害性疼痛モデルである spinal nerve ligation (SNL) を作成した。SNL 作成後 4 週間までは NSIA が認められたが、5 週間と 6 週間では有意に NSIA が低下した。腰部脊髄後角のノルアドレナリンをマイクロダイアライシス法で測定すると、正常動物では前肢へのカプサイシン投与でノルアドレナリンの脊髄後角への放出が認められた (セロトニンは変化しない)。しかし SNL6 週後のラットでは、ノルアドレナリンの放出が起こらなかった。

次に慢性痛の治療に用いられるアミトリプチリンとプレガバリンを連投して、減弱した NSIA を改善することができるか検討した。NSIA が減弱した SNL5 週後のラットを用いて、アミトリプチリンとプレガバリン (10 mg/kg/day) を 5 日間連続で腹腔内投与した。この処置によって SNL による右下肢の痛覚過敏は有意に改善した。これらのラットを用いて、NSIA を測定したところ、アミトリプチリン群では再び NSIA が認められるようになり、脊髄のノルアドレナリンも増加したが、プレガバリン群では変化が起こらなかった。

以上より、慢性痛のある状態では内因性鎮痛系が減弱し、それにはノルアドレナリン作動性下行性抑制系の減弱が関与している。アミトリプチリンは長引く慢性痛で減弱した内因性鎮痛を改善する作用があることが示された。本研究は以下の論文として報告した。Matsuoka A, Suto T, Saito S, Obata H. Amitriptyline, but not pregabalin, reverses the attenuation of noxious stimulus-induced

analgesia after nerve injury in rats. *Anesth Analg*, 2016;123:504-10

##### 目的 2 : プレガバリンの内因性鎮痛系 (CPM) への作用を健康なボランティアで検討する

健常者のボランティアを対象として、プレガバリンの内因性鎮痛系への効果を調べた。内因性鎮痛系の強さは Granot らによって報告された CPM を用いて評価した。

群馬大学の倫理委員会の許可を得た。59 人の健常者をプレガバリン群とプラセボ群に無作為に分類した。まず、初めに CPM を計測し、プレガバリン (150 mg) またはプラセボを内服した。その 2 時間後に再度 CPM を計測し、服用前の前値と比較した。その結果、プレガバリンは CPM 前値が低いほど、CPM を増加させたが、プラセボ群ではそのような関連は認められなかった。

以上より、プレガバリンの鎮痛効果は、内因性鎮痛の強さと大きく関係することが明らかになった。本研究は以下の論文にまとめられた。

Sugimine S, Araki T, Yamamoto K, Saito S, Obata H. Endogenous analgesic effect of pregabalin: A double-blind and randomized controlled trial. *Eur J Pain*, 2017 Feb 7. [Epub ahead of print]

#### 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 13 件)

1. 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*. 2014; 583: 103-7.
2. Suzuki T, Tobe M, Obata H, Tabata Y, Saito S. Efficacy and duration of analgesia from a

- sustained-release lidocaine sheet in humans. International J of Drug Delivery. 2014; 6: 75-81.
3. 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 2015;120:460-6.
  4. Hoshino H, Obata H, Saito S. Antihyperalgesic effect of duloxetine and amitriptyline in rats after peripheral nerve injury: Influence of descending noradrenergic plasticity. Neurosci Lett 2015;602:62-7.
  5. Nikaido Y, Kurosawa A, Saikawa H, Kuroiwa S, Kuwabara N, Hoshino H, Obata H, Saito S, Saito T, Osada H, Kobayashi I, Sezutsu H, Takeda S. In vivo and in vitro evaluation of novel  $\mu$ -opioid receptor agonist compounds. Eur J Pharmacol. 2015;767:193-200.
  6. 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 2015; 22: 20-23.
  7. 小幡英章, 慢性痛の薬物療法, Practice of Pain Management 2015; 6; 26-29.
  8. Matsuoka A, Suto T, Saito S, Obata H. Amitriptyline, but not pregabalin, reverses the attenuation of noxious stimulus-induced analgesia after nerve injury in rats. Anesth Analg, 2016;123:504-10.
  9. Fujita N, Tobe M, Tsukamoto N, Saito S, Obata H. A randomized placebo-controlled study of preoperative pregabalin for postoperative analgesia in patients with spinal surgery. J Clin Anesth 2016;31:149-53.
  10. Sugimine S, Ogino Y, Kawamichi H, Obata H, Saito S. Brain morphological alternation in chronic pain patients with neuropathic characteristics. Mol Pain. 2016 Jun 8;12.
  11. Sugimine S, Araki T, Yamamoto K, Saito S, Obata H. Endogenous analgesic effect of pregabalin: A double-blind and randomized controlled trial. Eur J Pain, 2017 Feb 7. [Epub ahead of print]
  12. Chen M, Hoshino H, Saito S, Yang Y, Obata H. Spinal dopaminergic involvement in the antihyperalgesic effect of antidepressants in a rat model of neuropathic pain. Neurosci Lett 2017;649:116-123.
  13. 星野一, 小幡英章. 神経障害性疼痛の治療, 臨牀と研究 2017;94 (4): 402-407.
- 〔学会発表〕(計 17 件)
1. 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髓の 5-HT<sub>3</sub> 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
  2. 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髓ノルアドレナリン。第 36 回疼痛学会、2014 年 6 月 21 日、大阪市
  3. 荻野祐一、杉峯里美、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
  4. 廣木忠直、木村雅文、杉峯里美、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
  5. 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 Histon

- 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
6. Kimura M, Obata H, Saito S. Peripheral nerve injury reduces antinociceptive effects of systemic morphine via spinal 5-HT<sub>3</sub> receptors. Society for Neuroscience Annual Meeting 2014, Washington DC, November 18, 2014
  7. 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
  8. 星野一、小幡英章、齋藤繁。神経障害性痛モデルラットの経過時期の違いによる抗うつ薬の鎮痛効果と脊髄後角モノアミン量の経時的変化。日本麻酔科学会第 62 回大会、2015 年 5 月 29 日、神戸市。
  9. 三枝里江、小幡英章、中島邦枝、齋藤繁。プレガバリンによる下行性抑制系を介した鎮痛作用の検討。日本麻酔科学会第 62 回大会、2015 年 5 月 29 日、神戸市。
  10. 松岡宏晃、須藤貴史、小幡英章、齋藤繁。神経障害性疼痛モデルラットにおけるnoxious stimulus-induced analgesia( NSIA )。第 37 回日本疼痛学会、2015 年 7 月 3 日、熊本市。
  11. 須藤貴史、小幡英章、齋藤繁、神経障害性疼痛モデル慢性期における内因性疼痛抑制系の機能減弱と Brain Derived Neurotrophic Factor の役割。第 37 回日本疼痛学会、2015 年 7 月 3 日、熊本市。
  12. Sugimine S, Ogino Y, Kawamichi H, Obata H, Saito S. Brain morphological alternation in chronic pain patients with neuropathic characteristics. IARS 2015 Annual Meeting. March 21-24, 2015
  13. 鯉淵郁也、須藤貴史、太田浄、小幡英章、齋藤繁、青斑核ノルアドレナリン作動性神経を介した内因性鎮痛の術後急性痛に対する影響と心拍変動を用いた他覚的検討。日本麻酔科学会第 63 回大会、2016 年 6 月 27 日、福岡市
  14. 松岡宏晃、須藤貴史、齋藤繁、小幡英章、アミトリプチリンは神経障害により減弱した noxious stimulus-induced analgesia を回復させる。日本麻酔科学会第 63 回大会、2016 年 6 月 27 日、福岡市
  15. 杉峰里美、小幡英章、齋藤繁、内因性鎮痛系に対するプレガバリンの効果。日本麻酔科学会第 63 回大会、2016 年 5 月 26 日、福岡市
  16. Matsuoka H, Suto T, Tobe M, Saito S, Obata H. Amitriptyline, but not pregabalin, reverses the attenuation of noxious stimulus-induced analgesia after nerve injury in rats IARS 2016 Annual Meeting, San Francisco, May 22, 2016
  17. Suto T, Obata H, Saito S. Effect of brain-derived neurotrophic factor signalings on the noradrenergic descending pain inhibitory systems. 16th world congress on pain. September 26-30, 2016
- 〔図書〕(計 3 件)
1. 須藤貴史、小幡英章。痛みの診療キーポイント(川真田樹人編集)痛みの研究手法-マイクロダイアリシス、文光堂、2014;17.
  2. 廣木忠直、小幡英章。痛みの診療キーポイント(川真田樹人編集)体性痛、2014;53.
  3. 小幡英章。痛みの診療キーポイント(川真田樹人編集)RVM、2014;65.
  4. 星野一、小幡英章。痛みの診療キーポイ

ント(川真田樹人編集)炎症痛, 2014;102.

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

小幡 英章 (OBATA HIDEAKI)

福島県立医科大学教授

附属病院痛み緩和医療センター部長

研究者番号: 20302482