

論文要旨

ラット CCI 誘発神経因性疼痛モデルの薬理学的特性およびそれに関わる
脳内 NMDA 受容体 NR2B サブユニットの関与

今里悦子

神経因性疼痛は末梢あるいは中枢神経の損傷や機能障害が原因で発症する病的持続性疼痛である。神経因性疼痛の代表的な症状として、本来痛みを誘発しない触覚刺激が痛みを誘発するアロディニア現象が挙げられる。アロディニアは風が吹く、衣服が擦れるなど日常生活で避けられない刺激により生じるため、神経因性疼痛患者において疼痛管理に難渋する主要な原因となっている。1988年に Bennett らによって初めて報告された神経因性疼痛モデルであるラット絞扼性神経損傷 (chronic constriction injury: CCI) モデルは、坐骨神経を結紮することにより術側足に神経因性疼痛特有の症状であるアロディニアを発症し、この疾患のスタンダードなモデルとして広く用いられている。

神経因性疼痛患者において、異なる二種類のアロディニアが発症していることが明らかになっており、一つは皮膚にピンポイントの圧刺激を加えたときに生じる静的アロディニアであり、他方は皮膚表面を軽く撫でる触刺激の後に観察される動のアロディニアである。しかしながら、動物モデルにおいてこれら異なるタイプのアロディニアの発症メカニズムについての研究は少ない。そこで、本論文の第一章では、ラット CCI モデルにおける静的および動のアロディニアの発症を観察し、複数の異なる鎮痛薬を用いてそれぞれのアロディニアが持つ薬理学的性質について研究を行った。坐骨神経結紮による神経障害を受けた CCI ラットは静的および動のアロディニアの両方を発症しており、それぞれのアロディニアに対して異なる種類の鎮痛薬の効果を検討した結果、メキシレチンやプレガバリンは両方のアロディニアを有意に抑制することを見出し、これらの薬物が有望な神経疼痛治療薬となりうることが示唆された。さらに、強力な TRPV1 アゴニストであり、カプサイシン感受性神経線維の脱感作を惹起する RTX を用いた実験で、静的アロディニアは細い有髄神経である Aδ 線維が、また、動のアロディニアには太い有髄神経である AB 線維がその発症に関与していることが示唆された。

神経因性疼痛患者が訴える症状はアロディニア以外にも自発痛や侵害刺激に対して閾値を下げる痛覚過敏現象など多様であるが、神経因性疼痛モデルにおいて自発痛や痛覚過敏などアロディニア以外の要素についての研究は少ない。近年、自発痛を反映する客観的なエンドポイントとして、非傷害側足と傷害側足に対して均一な荷重がかけられない症状、ウェイトベアリング障害が報告されている。ウェイトベアリング障害は、癌性疼痛、炎症性疼痛、骨関節炎モデルなど様々な種類の疼痛モデルで認められているが、神経因性疼痛モデルでの報告はまだ無い。そこで、本論文の第二章では、神経因性疼痛モデルにおける自発痛の関与を明らかにする目的で、ラット CCI モデルのウェイトベアリング障害の有無を調べた。ラット CCI モデルは顕著なウェイトベアリング障害を生じており、このウェイトベアリング障害は、施術 1 週間後にピークを示し、その後徐々に回復した。この CCI 誘発ウェイトベアリング障害の発症と回復の経時的変化は、その一部が自発痛に起因すると考えられる術側足の変形の経時変化と相関していた。一方、CCI 誘発静的アロディニアは施術 1 週目でピークを示した後、実験期間中を通して回復は全く認められず、ウェイトベアリング障害と異なる経時変化を示した。これらの知見から、CCI 誘発ウェイトベア

リング障害は、アロディニア発症の結果生じたものではなく、自発痛に起因するものであることが示唆された。さらに複数の鎮痛薬がウェイトベアリング障害と静的アロディニアに対して異なる効果を示したことから、両症状が異なるメカニズムに起因していることが強く示唆された。

本論文の第三章では、新規神経因性疼痛治療薬のターゲットとして期待される NMDA 受容体 NR2B サブユニットアンタゴニストの抗アロディニア作用部位についての研究を行った。サブタイプ非選択的な NMDA 受容体アンタゴニストは、帯状疱疹後神経痛、脊髄損傷や幻視痛を持つ患者に対して鎮痛効果を示すことが報告されているが、これらの薬物は選択性に乏しく中枢神経系への副作用のため広く使われるには至っていない。NMDA 受容体を構成しているサブユニットの一つである NR2B は、その発現が比較的限局していることから、従来の非選択的 NMDA 受容体アンタゴニストが持つ中枢由来の副作用を軽減した新規神経因性疼痛治療薬のターゲットとなりうることを期待されている。しかしながら NR2B サブユニット選択的 NMDA 受容体アンタゴニストの抗アロディニア作用部位は未だ明らかになっていない。そこで第三章では、NR2B サブユニット選択的アンタゴニストである CP-101,606 の抗アロディニア作用機序を明らかにすることを目的とし、同化合物を様々な経路で投与した際の CCI 誘発静的アロディニアに対する作用を調べた。またラット前脳および脊髄における NR2B サブユニットの発現量を調べるため、それぞれの膜画分における CP-101,606 の specific binding を検討した。CP-101,606 の皮下投与によりラット CCI 誘発静的アロディニアは有意に抑制された。さらに、この CCI 誘発静的アロディニアは CP-101,606 の脳室内投与によって有意に抑制されるが、髄腔内投与では影響を与えないことを示し、NR2B サブユニット選択的アンタゴニストは、脳内 NR2B サブユニットに作用することにより抗アロディニア作用を示していることを明らかにした。さらに、 $[^3\text{H}]$ CP-101,606 の受容体結合実験の結果より、ラット脊髄 NR2B サブユニットの発現は前脳のそれと比較して少ないことを明らかにし、CP-101,606 が髄腔内投与で抗アロディニア作用を示さなかったのは、脊髄において十分な量の NR2B サブユニットが発現していなかったためであることを示唆した。

以上、本研究で得られた結果を総括すると以下の3点に要約することができる。

1. 神経因性疼痛モデルとして広く使われているラット CCI モデルでは、神経因性疼痛患者と同様に、それぞれ異なる感覚神経を介して伝達される静的および動的アロディニアの両方が発症している。
2. 神経因性疼痛患者と同様に、ラット CCI モデルでは刺激非依存性の自発痛が発症している。
3. 新規神経因性疼痛治療薬として期待される NR2B サブユニット選択的 NMDA 受容体アンタゴニスト CP-101,606 は、脳内 NR2B サブユニットに作用することによって抗アロディニア効果を示す。

神経因性疼痛患者が訴える痛み症状は多様であり、現在のところ、同一の治療薬では良好な治療効果が得られていない。今後の神経因性疼痛治療薬の開発には、混在している痛みを分類し、それぞれの痛みに対する有効性を薬理的に評価することが必須である。今回の研究により、ラット CCI モデルには神経因性疼痛患者の示す3つの異なる痛み（自発痛、痛覚過敏、アロディニア）が混合して発生していることが明らかになり、新規な神経因性疼痛治療薬の開発に極めて有用な病態モデルであることが明らかになった。今後、この病態モデルを活用して、神経因性疼痛の病因解析が進み、患者を痛みから救うことができる優れた治療薬の開発が期待される。