

疼痛抑制系の賦活と作用機序における GABA の役割

(課題番号 07680889)

文部省科学研究費補助金平成7年度～平成9年度

(基盤研究(C)(2))

研究成果報告書

平成10年3月

研究代表者 小山なつ
(滋賀医科大学 医学部)

滋賀医科大学附属図書館



1997024142

はしがき

中枢神経系には警告信号としての痛みを伝える系と、それとは正反対の働きである痛みを抑える系が存在する。常に痛みを抑える系が働いていれば痛みの感覚は起こり得ない。どういう時に、どういうメカニズムで痛みを抑制する系が賦活されるかを解明すれば、痛みの臨床治療に役立てる可能性がある。その要因の一つが抑制性伝達物質の GABA のである。『下行性疼痛抑制系に GABA ニューロンが抑制をかけていて、ピクロトキシンはこの抑制を脱抑制することにより下行性疼痛抑制系を賦活する』という作業仮説をたてて研究を進めた。

GABA_A 受容体拮抗薬であるピクロトキシン(PTX)を痙攣が起こらない用量で静脈内投与すると、脊髄後角広作動域(WDR)ニューロンの侵害刺激に対する反応が抑制された。物理的侵害刺激(侵害性熱刺激と侵害性機械刺激)に対するスパイク発射数が減少し、侵害受容野が縮小した。その後、記録部位より吻側で脊髄を切断すると、侵害刺激に対する反応が回復した。PTX を全身投与すると、延髄大縫線核(NRM)へ投射する中脳の背側縫線核(NRD) および中心灰白質(PAG)ニューロンは自発発射数が増加した。PAG/NRD に PTX を微量注入すると、WDR ニューロンの侵害刺激に対する反応が抑制された。逆に局所麻酔薬であるリドカインを PAG/NRD に微量注入すると、PTX 全身投与後抑制されていた反応が回復した。免疫組織化学的手法により、PTX を全身投与すると、神経活動興奮のマーカーである Fos タンパク様陽性細胞が、NRD に集中して染めだされることが確認された。

しかし脊髄後角広作動域(WDR)ニューロンの非侵害刺激、特に触刺激に対する反応は、PTX を全身投与すると増強した。非侵害刺激に対するスパイク発射数が増加し、非侵害受容野が拡大した。その後、記録部位より吻側で脊髄を切断しても、増強した非侵害刺激に対する反応は変化しなかった。また PTX 前投与後侵害刺激としてミツバチ毒素を筋肉内投与すると、WDR ニューロンが局在する脊髄後角第 V 層に Fos タンパク様陽性細胞が増加した。

脊髄後角 WDR ニューロンの侵害刺激に対する反応に及ぼす PTX の効果と非侵害刺激(触刺激)に対する反応に及ぼす PTX の効果は全く逆であった。前者は GABA による NRD/PAG ニューロンに対する抑制が取り除かれ(脱抑制)、下行性抑制系が活性化されたことによる可能性が示めされた。後者は脊髄内の低閾値機械受容線維終末部のシナプス前抑制が除去されたことによるもので、鎮痛とは正反対のアロディニアが引き起こされる可能性が示された。臨床に応用のための薬物の理想的な投与方法は全身投与である。ピクロトキシンを投与することは現実的ではないが、それ以外の GABA_A 受容体拮抗薬を全身投与しても、鎮痛とは正反対のアロディニアが引き起こされる可能性がある。今後脊髄のみに存在する GABA_A 受容体、中脳のみに存在する GABA_A 受容体、およびそれぞれの拮抗物質を明らかにすることが今後の課題である。

最後に、本研究を行うにあたり、ご指導、ご協力いただいた各位、特に次の方々に深く感謝いたします。

滋賀医科大学生理学第一講座 名誉教授 横田敏勝博士

滋賀医科大学生理学第一講座 陳 軍(現職:中国西安第四軍医大学)

員弁厚生病院整形外科

花井文彦博士

研究組織

研究代表者： 小山 なつ （滋賀医科大学 医学部）

研究経費

平成7年度	1,200 千円
平成8年度	500 千円
平成9年度	600 千円
計	2,300 千円

研究発表

(1)学会誌等

小山なつ、花井文彦、陳軍、横田敏勝：脱抑制による下行性疼痛抑制系の賦活。 日本生理学会誌、 57: 488, 1995
小山なつ、花井文彦、陳軍、横田敏勝：脱抑制による下行性疼痛抑制系の活性化。 Pain Res, 10: 145, 1995
Koyama N, Hanai F, Chen J & Yokota T: Activation of descending antinociceptive system produced by intravenous Picrotoxin. Pain Res, 11: 85-95, 1996
Koyama N, Hanai F & Yokota T: Does intravenous administration of GABAA receptor antagonists induce both descending antinociceptive and touch-evoked allodynia? Pain, In Press

(2)口頭発表

小山なつ、花井文彦、陳軍、横田敏勝：脱抑制による下行性疼痛抑制系の賦活。 第 88 回近畿生理談話会、 1995 年 9 月 16 日
小山なつ、花井文彦、陳軍、横田敏勝：脱抑制による下行性疼痛抑制系の活性化。 日本疼痛学会、 1995 年 12 月 2 日
Koyama N, Hanai F, Yamada H & Yokota T: Supraspinal origin of antinociceptive effects of picrotoxin in the cat. 25th Annual Meeting of Society for Neuroscience, 1995 年 11 月 12 日
小山なつ、横田敏勝：脊髄後角広作動域ニューロンに対する GABAA 受容体拮抗 物質全身投与の効果。 第 75 回日本生理学会大会、1998 年 3 月 28 日