

神経障害性疼痛マウスにおける骨代謝への影響

研究代表者：兒玉大介（医療生命薬学研究ユニット）

神経障害性疼痛は体性感覚伝導路の損傷や病変によって直接引き起こされる痛みであり、慢性疼痛の一種である。神経障害性疼痛は難治性であり、長期に持続する痛みに加えて様々な症状が現れる。骨密度の低下は神経障害性疼痛に伴う症状の一種であり、一般に、骨量は荷重の変化に影響を受けることから、痛みによる体動の減少、即ち荷重の減少が骨密度の低下に関与すると考えられてきた。一方、荷重の変化以外の要因を示唆する報告もあり、その病態は明らかではない。近年、神経系が骨代謝において重要な役割を果たしている事が明らかとなり、神経障害性疼痛においても神経の変性が骨量減少の原因となっている可能性が考えられる。

また骨粗鬆症患者は痛みを訴えることが多いことが知られている。骨粗鬆症モデル動物である卵巣摘出モデルマウスや尾部懸垂モデルマウスで疼痛閾値の低下が見られ、骨形成促進薬および骨吸収抑制薬により疼痛が緩和されることが報告されており、骨量減少が痛みを増悪する可能性が考えられる。即ち、神経障害性疼痛における痛みと骨量減少は相互に負の影響を与え、症状の悪化を招いている可能性が考えられる。

本研究では神経障害性疼痛における痛みと骨量減少の関係性を明らかにすることを目的として、神経障害性疼痛モデルの一種である坐骨神経部分結紮（PSNL）モデルマウスを用いて、疼痛行動試験ならびに骨構造解析を行った。

1. PSNLモデルマウスにおける痛みと骨量減少

PSNLモデルマウスは4週齢のddY雄性マウスを用いて、右後肢の坐骨神経を1/3～1/2結紮して行った。対照群として神経の結紮のみを省いたsham手術を施したマウスを用いた。疼痛行動試験としてvon Frey testにより、50%逃避閾値を算出した。

PSNLモデルマウスでは結紮側において手術3日後から逃避閾値の有意な低下がみられた。この逃

避閾値の低下、すなわち痛覚過敏、は14日をピークとして56日まで安定的に推移した。 μ CTスキヤナを用いて坐骨神経支配領域である大腿骨遠位端の骨構造解析を行ったところ、手術後14、28、56日、いずれの時点においても骨量の減少が見られた。50%逃避閾値と左右後肢の骨密度比の間には有意な正の相関関係が見られたことから、痛みが強いほど、骨量が減少するという関係が示唆された。

2. PSNLモデルマウスの骨量減少に対するpregabalinの影響

Pregabalinは神経障害性疼痛の第1選択薬として用いられており、神経障害性疼痛に対して長期投与することで持続的な鎮痛作用を示すということが示されている。PSNLモデルマウスに対してpregabalinを1日1回連続投与したところ、投与開始から14、21日後に有意な鎮痛作用が確認された。一方、pregabalinの連続投与は骨量減少に対して全く影響しなかった。

Pregabalinは主に脳幹からの下行性疼痛抑制系を増強することで疼痛シグナルが上位中枢に伝わるのを抑制していると考えられている。Pregabalinは鎮痛作用を示す一方で、骨量に対しては全く影響がなかったことから、PSNLモデルマウスにおける骨量減少は上位中枢を介さないと考えられる。

3. PSNLモデルマウスの骨量減少に対するNK₁受容体遮断薬の影響

サブスタンスPは感覚神経から放出されるニューロペプチドの一種であり、NK₁受容体を介して痛みの伝達に関与している。感覚神経は骨組織に対しても分布しており、さらに骨組織にNK₁受容体が発現していることから、サブスタンスPは骨代謝制御にも何らかの役割を果たしていると考えられている。NK₁受容体遮断薬の1つであるnetupitantをPSNLモデルマウスに対して1日1回

投与したところ、投与 21 日後において有意な鎮痛作用が示された。また骨量に対しても回復作用が示された。これらの結果から、PSNL モデルにおいては感覚神経の異常興奮により、NK₁ 受容体を介した疼痛および骨量減少が起こっている可能性が考えられる。

本研究成果は神経障害性疼痛における骨量減少のメカニズム解明の一助となると共に、NK₁ 受容体遮断薬が骨量減少を伴う神経障害性疼痛に対して有用な治療薬となる可能性を示すものである。

【謝辞】

愛知学院大学医療生命薬学研究所 医療生命薬学助成により、本研究を実施できましたことに感謝申し上げます。

【研究成果発表】

学会発表

1. 兒玉大介, 大井義明, 樋彰: 神経障害性疼痛モデルマウスにおける骨量減少. 第 37 回歯科薬物療法学会学術大会 (名古屋), 2017.6.18
2. 兒玉大介, 大井義明, 樋彰: 神経障害性疼痛モデルマウスに対する NK₁ 受容体遮断薬の鎮痛および骨減少抑制作用. 第 64 回日本薬学会東海支部大会 (名古屋), 2018.6.30
3. Daisuke Kodama, Yoshiaki Ohi, Akira Haji: Therapeutic effects of an NK₁ receptor antagonist on mechanical hypersensitivity and bone loss in partial sciatic nerve ligated mice. 18th World Congress of basic and clinical Pharmacology, Kyoto, 2018. 7. 3.