

グリア細胞株由来神経栄養因子は青班核におけるノルアドレナリン作動性下行性抑制を増強し、神経障害性疼痛に対して長時間の鎮痛効果を及ぼす

(背景)

神経障害性疼痛は末梢あるいは中枢の体性感覚神経系における損傷または機能障害に起因する難治性の疼痛である。通常の鎮痛薬には抵抗性であり、しばしば慢性痛に移行することから、詳細な鎮痛機序の解明により、副作用のより少ない新たな鎮痛薬の開発が望まれる。

青班核(LC)は脳幹橋部に存在し、ノルアドレナリン作動性ニューロンを含む重要な核であり、中枢神経系による痛覚調節において主要な役割を示す。一方、グリア細胞株由来神経栄養因子(GDNF)はカテコラミン作動性ニューロンの神経栄養因子として知られており、脊髄や一次感覚神経の痛覚調節に重要な役割を示すことが知られている。しかしながら、GDNFの青班核における痛覚調節への関与は不明である。

(方法)

〈神経障害性疼痛モデルの作製と行動テスト〉

カニューラ留置 5-7 日後に、同側の坐骨神経を 4 カ所緩く結紮する慢性絞扼性傷害(CCI)モデルを作製した。機械的アロディニア評価のための von Frey test と、熱痛覚過敏評価のために Planter test を行った。両テストは、CCI モデル作製前、CCI 作製後、LC への薬物投与前後、ヨヒンビン髄注前と 20 分後にテストを施行した。

〈LC へのカニューラ留置と薬物注入〉

ラットを対象に、ペントバルビタール麻酔下に、脳定位固定装置を使用して頭蓋骨に小孔を開け、26G のステンレス製カニューラを LC の 1 mm 上方まで挿入・固定した。イソフルラン麻酔下に 33G ステンレス製カニューラを、ガイドカニューラから 1 mm 奥まで挿入し、0.5 μ l の薬物を 30 秒間で注入した。GDNF は CCI 作製 7-9 日後に 24 時間おきに 3 回投与した。Mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase kinase(MEK)阻害薬である U0126 は GDNF 投与 30 分前に投与した。

〈くも膜下腔への α_2 アドレナリン受容体拮抗薬の投与〉

LC へのガイドカニューラ挿入日に、ポリエチレンカテーテルを環椎-後頭骨間から腰膨大まで挿入し固定した。GDNF 投与終了 1 日後(CCI 作製 10 日後)に、カテーテルを通してヨヒンビン(20 μ g)または生理食塩水 10 μ l を投与した。

〈ノルアドレナリン含量測定〉

CCI 作製 7 日後、GDNF または生理食塩水を投与し、24 時間後に CCI と同側の背側脊髄を摘出し、高速液体クロマトグラフィーを用いてノルアドレナリン含量を測定した。

(結果)

〈LC への GDNF 投与による神経障害性疼痛緩和効果〉

CCI 作製 7 日後に同側の痛覚閾値が低下した。GDNF の投与により痛覚閾値は上昇し、その効果は GDNF 最終投与後 3 日間持続した。長期の鎮痛効果とは対照的に、GDNF に即効性の効果はなく、鎮痛効果発現には 24 時間が必要であった。その時点での脊髄におけるノルアドレナリン含量は増加していた。CCI 作製 10 日後の GDNF による鎮痛効果は用量依存性であり 1.5 μg 投与時が最も強い鎮痛効果を示した。

〈脊髄 α_2 アドレナリン受容体を介した GDNF の鎮痛効果〉

GDNF 投与終了後の翌日、ヨヒンビンのくも膜下腔内の投与により、GDNF の鎮痛効果が消失した。

〈ERK シグナリングを介した GDNF の鎮痛効果〉

ERK をリン酸化する MEK の阻害薬である U0126 を GDNF 投与 30 分前に投与すると、部分的ではあるものの、GDNF による鎮痛効果を有意に阻害した。

(考察・結語)

本研究において、CCI による神経障害性疼痛に対する GDNF の LC への注入は、強力で長時間持続する鎮痛効果を示した。この結果は、LC においてノルアドレナリン作動性ニューロン上に GDNF 受容体を構成する GFR α -1、Ret、NCAM が発現する報告と一致する。また、本研究では、 α_2 受容体拮抗薬であるヨヒンビンの髄注によって、GDNF による鎮痛効果が消失した。LC の刺激は脊髄において、ノルアドレナリンの放出を促すことが報告されていることから、GDNF の効果はノルアドレナリン作動性下行性抑制の増強に依るものであることが示唆された。

結論として、GDNF は LC におけるノルアドレナリン作動性下行性抑制を増強し、神経障害性疼痛に対して長時間の鎮痛効果を及ぼすことが示唆された。このことは、慢性で難治性の神経障害性疼痛の治療戦略において、LC ニューロンを標的にした新たな治療の可能性を示すものである。