

電気生理学的手法を用いた線維筋痛症の病態メカニズムの解析と新規治療薬の探索



大学院医学系学術研究部(薬学)
助教 歌 大介

研究分野

Research area

疼痛学

研究のキーワード ▶ 疼痛の神経機構

研究内容

Research content

線維筋痛症に代表される慢性疼痛は難治性でその詳細な伝達機構や制御機構は未だ不明であり、有効な鎮痛薬や治療法が確立されていないため患者の生活の質(QOL)の著しい低下を招き社会問題になっている。本研究では、線維筋痛症モデルラットを用いた電気生理学的手法により、線維筋痛症における脊髄痛覚シナプス伝達回路の解析及び新規治療薬のターゲット探索を行う。

研究のポイント

Research point

本研究で用いる in vivo パッチクランプ法は、生理的な刺激によって誘起されるシナプス応答が解析出来るため、行動解析結果と直接比較する事が出来る。その結果、病態時におけるシナプスレベルの変化を詳細に捉えることが可能である。更に、臨床同様の薬物投与方法を用いた解析出来るため新規治療薬の探索にも有効である。本手法を用いた線維筋痛症におけるシナプスレベルの解析及び新規治療薬の探索を行う研究は世界初の試みである。

研究への取組、今後の展望

申請者はこれまで、電気生理学的手法により疼痛・搔痒研究を行いその成果を学会・論文として報告し、日本疼痛学会優秀発表賞、Pain research 最優秀論文賞、The 3rd Asian Pain Symposium Best Poster Award などを受賞した。その他にも富山大学、生理学研究所、岡山大学、北里大学、関西大学をはじめ様々な研究機関及び製薬会社と共同研究を行っている。

本研究課題である線維筋痛症は、日本が迎える超高齢化社会においてより患者が増えると予想され世界的な課題となっており、アメリカなどでは国家レベルで研究が始まっている。申請者が行う電気生理学的手法を用いて中枢レベルでのメカニズム等の解析を進めることによって新規治療法や治療薬の開発のきっかけとなり得る。そして、得られた結果をここ「薬都富山」から創薬に繋げていきたい。

研究 REPORT

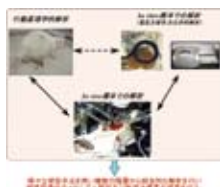


図1 線維筋痛症のメカニズムについて様々な手法を用いて複数の階層から統合的な解析を行う。

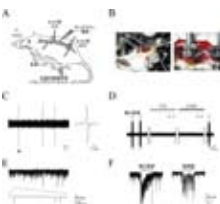


図2 定位固定装置に固定した成熟ラットの in vivo 標本の模式図(A)と写真(B)。In vivo 細胞外記録法による脊髄後角表面層細胞からの自発発火(C)と後受容野に対する機械的痛み刺激により誘発される発火(D)の記録例。痛み刺激誘発発火は、電位依存性 Na⁺ チャンネル阻害薬テトロドトキシン(TTX)やグルタミン酸 AMPA 受容体拮抗薬 CNQX により完全に抑制される(D)。In vivo パッチクランプ記録法による脊髄後角表面層細胞からの自発性興奮性シナプス後電流(E)と後受容野に対する機械的痛み刺激及び触刺刺激により誘発される興奮性シナプス後電流(F)の記録例。細胞外記録法では解析できない閾値下のシナプス応答の詳細を解析できる。

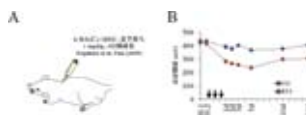


図3 レセルピン(RES)誘発線維筋痛症モデルラットを用いた行動薬理的解析 (A)モデルラット作製方法。ラット背部皮下に RES(1 mg/kg)を3日間連続投与する。(B)RES 群と溶媒(VH)投与群における皮膚逃避閾値の比較。RES 投与終了直後から RES 群において逃避閾値の低下が14日目で見られた。

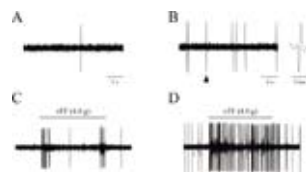


図4 In vivo 細胞外記録法を用いた脊髄表面層細胞からの記録例 (A) VH 投与群(A)及び RES 投与群(B)の脊髄後角表面層細胞からの自発発火の典型例。VH 群では自発発火はほとんど見られないが、RES 投与群では自発発火する細胞が出現する。(C) VH 投与群(C)及び RES 投与群(D)の脊髄後角表面層細胞からのフォンフライラマン(VFF)誘発発火の典型例。後肢皮膚受容野に VFF(4.0 g)を10秒間押し当てた際、RES 投与群では痛み刺激の応答である持続的な発火が見られたが、VH 投与群では見られなかった(細胞応答のみ)。

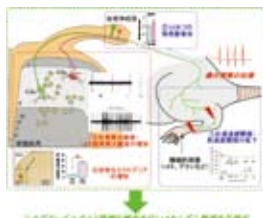


図5 線維筋痛症モデルラットにおいて、行動薬理的解析により皮膚及び筋逃避閾値の低下(図3、図中①)、生化学的解析により後根神経節細胞での ASIC3 の発現量増加(図中②)、電気生理学的手法により脊髄後角において自発発火頻度及び VFF 誘発発火頻度の増加(図4、図中③)、免疫組織化学的解析により脊髄後角において活性化ミクログリアの増加(図中④)が観察された。線維筋痛症モデルラットにおいて未相対だけでなく中板での変化を電気生理学的世界で初めて捉えることに成功した。今後シナプスレベルでもより詳細な解析を行う。