

論 文 内 容 要 旨

題 目

Cross-Excitation in Peripheral Sensory Ganglia Associated with Pain Transmission  
(知覚神経節内の神経伝達物質による痛み情報伝達)

著 者

大本勝弘

内容要旨

神経障害性痛のメカニズムとして末梢神経が障害を受けると、知覚神経節での侵害受容ニューロンの興奮が生じること、知覚神経節細胞から神経伝達物質が遊離され、近傍の細胞間での情報伝達が生じることが報告されている。そこで、知覚神経節における侵害受容ニューロンの興奮による伝達増強作用を軽減できれば、中枢性副作用の少ない新しい治療法につながる可能性がある。過去の研究では末梢皮膚への精製 A 型ボツリヌス毒素 (BoNT/A) 投与により、知覚神経節での神経伝達物質遊離が抑制され、鎮痛効果が認められている。しかしながら、詳細な効果発現機序は未解明である。

本研究では、痛みモデルラットの後根神経節に BoNT/A を直接投与することにより神経伝達物質遊離を抑制した。その状態での痛み行動を評価し、知覚神経節における神経伝達物質の情報伝達への関与を検証した。

被験対象として Sprague-Dawley 系雄性ラットを用いた。末梢神経障害部位は右側坐骨神経とし、タイゴンチューブを切り出したカフを装着し、神経障害性痛モデルを作製した。同時に、BoNT/A を右側後根神経節に的確に投与するため後根神経節上にポリウレタンチューブを設置した。左側はコントロールとして、手術を行わなかった。

痛み行動の評価として熱刺激痛み閾値および機械刺激閾値の測定を行った。熱刺激痛み閾値計測は足底熱刺激測定装置 (UGO BASILE 社製 PLANTER TEST 37370) を用いて、熱刺激を足の裏に与えて、床から足を離すまでの時間を測定した。機械刺激閾値計測は von Frey 式鎮痛効果測定器 (UGO BASILE 社製) の測定針を足の裏に接触させ、徐々に力を加え、ラットが足を上げる反応を示した時点の力を記録した。個体毎に左右の後足の閾値を計測した。1 個体に対する刺激間隔は 1 分間以上と設定した。

加えて、痛み行動が運動機能に関連していないことを明確にするためローターロッドを使用し、運動機能の評価も行った。測定ではラットをローターロッド上に乗せ、ラットがローターロッド上で安定したことを確認した後、スタートした。ローターロッドは経時的に回転数が上昇するように設定し、計測開始からラットが落下するまでの時間を測定した。

神経障害前後および BoNT/A 投与後の各ステージにおいて計測を行い比較検討した。

また、BoNT/A が神経細胞内に取り込まれていることを確認するため、Alexa Fluor でラベリングした BoNT/A 重鎖を投与し、14 日後に凍結組織切片を作製した。なお、本実験は

徳島大学動物実験委員会（徳動物 13069）の承認を得た上で行った。

解析は障害されている右側の測定値をコントロールである左側の測定値で除することでデータの比較検討を行った。痛み行動に関しては、手術前は左右差を認めなかったが、坐骨神経へのカフ装着後には機械刺激閾値の低下が観察された。BoNT/A 投与 2 時間後には閾値回復は認めなかったが、1 日後では閾値の回復を認め、神経情報伝達を抑制する可能性が考えられた。

運動機能に関しては、坐骨神経へのカフ装着後は運動機能が障害され、測定値が低下する傾向が見られた。BoNT/A 投与後は大きな測定値の変化は認められなかったことから、本実験においては末梢神経節への BoNT/A 投与による運動機能への影響は少ないと考えられた。

神経節に投与した BoNT/A 重鎖は神経節細胞に取り込まれていることが確認された。以上から、末梢知覚神経節での神経伝達物質遊離抑制により痛み情報伝達を抑制すること、ならびに BoNT/A の投与による運動機能への影響は低いことが理解できた。

これらの結果より BoNT/A を神経節に投与することで、神経障害によって誘発される行動を軽減する可能性が示唆された。また、以上の結果から知覚神経節における神経伝達物質の遊離が痛み刺激の伝達の調節に関与している可能性および慢性痛を管理する上でのさらなる標的の描出が可能となったことが示唆された。