	シリーズ名	麻酔薬の鎮痛機序解析と神経障害性疼痛の予防・治療効果についての行動学的・電気生理学的検討
	所属・役職・氏名	麻酔科学・講師・舟井 優介 (FUNAI, Yusuke)

### <要旨>

現在、臨床医療では様々な鎮痛作用を持つ薬剤が存在するが、神経シナプスレベルでの詳細な鎮痛機序については未だ不明な点も多い。当研究室では脊髄後角 in vivo パッチクランプ法や細胞外記録法を用いて、鎮痛機序の詳細な解析を行っている。一方、何らかの神経障害を契機に発症する神経障害性疼痛は、薬物療法に抵抗性を示す難治性疼痛に至ることも多く、疼痛医学における大きな課題である。当研究室では、器械刺激・温冷覚刺激による行動学的実験に加え、前述の脊髄後角 in vivo パッチクランプ法を中心とした電気生理学的実験の両軸から、神経障害性疼痛の予防・治療効果を明らかにする試みも行っている。

### <研究シリーズ説明>

各種麻酔薬や鎮痛薬の鎮痛機序については、過去にも多くの研究がなされてきた。しかし、従来の in vitro 実験系では、脊髄スライスや神経細胞を用いたものが多く、得られた結果が必ずしも実際の生体での作用に一致するとは限らないという問題がある。そのため、生体の神経系・内分泌系といった複雑な調節系も全て保たれている in vivo 標本を用いた実験系が重要となり、in vivo 標本で得られた結果は、より実際の臨床に即した結果となる。1999年に古江らにより開発された脊髄後角 in vivo パッチクランプ法は、痛覚伝達の中継的役割を持つ脊髄後角第II層の膠様質細胞からホールセルパッチクランプ記録を行うもので、興奮性シナプス後電流 (EPSCs) や抑制性シナプス後電流 (IPSCs) などを記録することで、脊髄レベルでの鎮痛機序について詳細な解析が可能である。当研究室では、自然科学機構生理学研究所 (愛知県岡崎市) の協力を得て 2011 年から同法の記録が可能になり、これまでデクスメトミジンによる下行性疼痛抑制系賦活化作用<sup>1)</sup> や、トラマドールの鎮痛機序<sup>2)</sup>、吸入麻酔薬セボフルランの鎮痛作用<sup>3)</sup>について報告してきた。

一方、神経障害性疼痛は、何らかの神経障害を契機に神経修復過程で神経変性が生じて発症する難治性疼痛である。NSAIDs の治療効果は低く、オピオイドや一部の抗うつ薬、抗痙攣薬などの有用性が知られているが、十分な薬効が得られずに苦しんでいる患者も多く、社会問題となっている。発症後の神経障害性疼痛の治療も重要課題であるが、近年の研究では、神経障害が生じる前に一部の薬剤を先行投与することで神経障害性疼痛の予防効果が認められるとの知見が得られてきている。神経障害性疼痛患者においては、通常脊髄応答が変化しており、薬剤に対する反応も正常とは異なる可能性がある。当研究室では、神経障害性疼痛モデルとして Chung 変法モデルを用い、Dynamic Plantar Aesthesiometer 37540 (UGO BASILE 社、図 1)、Hot/Cold Plate NG 35150 (Ugo Basile 社、図 2) などを用いた行動学的評価を行うとともに、痛覚計 (UDH-105、ユニークメディカル、図 3) やピンチメーター (ユニークメディカル、図 3) を使用した in vivo パッチクランプ法および細胞外記録法による電気生理学的検討も併せて行うことで、神経障害疼痛の機序解明および有効な予防・治療法を探ることを目的に実験を進めている。



図 1. Dynamic Plantar Aesthesiometer 37540。ラットの足底を器械刺激し、逃避閾値を測定する。



図 2. Hot/Cold Plate NG 35150。-5℃から 65℃の範囲で温冷覚刺激を与えることが可能。

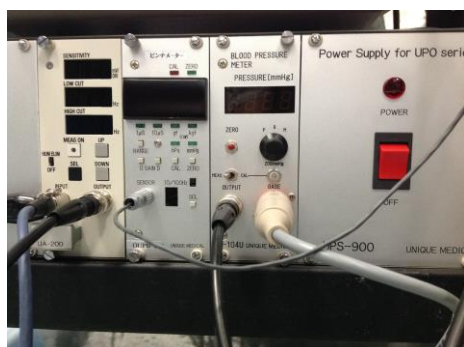


図 3. ピンチメーター本体(左)とピンチ用鑷子(右) (ユニークメディカル社)。鑷子でラットの皮膚に定量的な刺激を加えることで、再現性のある記録が可能となる。

#### <アピールポイント>

In vivo パッチクランプ法は基礎実験と臨床の架橋的役割をもつ研究である。In vivo 標本を使用するため、全身投与（静脈注射や吸入投与など）した薬剤の作用や、器械刺激・熱刺激といった生理的刺激に対する反応も客観的かつ定量的に解析できる。生体では下行性疼痛抑制系に代表されるような種々の調節系も保たれているため、in vitro 実験系とは異なる結果が得られることもあり、临床上、非常に有用な情報を提供できる。

#### <利用・用途・応用分野>

麻酔科学、疼痛学、ペインクリニック、神経生理学、薬理学

#### <知的財産権・論文・学会発表など>

1. Y Funai et al. PAIN 155(3): 617-28, 2014.
2. H Yamasaki et al. PLOS one May 1:10(5), e0125147, 2015.
3. Y Funai et al. Anesth Analg 120: S-217, 2015.

#### <関連するURL>

<http://ocu-anesth.jp/>

#### <他分野に求めるニーズ>

薬物濃度の測定（血中および髄液）、免疫染色

キーワード

脊髄鎮痛、in vivo 標本、神経障害性疼痛