



Title	Rapid development of nitric oxide induced hyperalgesia depends on an alternate to the cGMP mediated pathway in the rat neuropathic pain model
Author(s)	Inoue, Takaya
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.11501/3155289
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	井 上 隆 弥
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 4 5 3 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 11 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科外科系専攻
学 位 論 文 名	Rapid development of nitric oxide induced hyperalgesia depends on an alternate to the cGMP mediated pathway in the rat neuropathic pain model. (ラット座骨神経絞扼性損傷モデルにおける NO 放出薬 (NOC-18) くも膜下投与の thermal hyperalgesia 発症に対する影響)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 真 下 節 (副査) 教 授 遠 山 正 彌 教 授 吉 矢 生 人

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

カウザルギーや帯状包疹後神経痛に代表される神経損傷後の慢性痛（神経損傷後疼痛）の発症メカニズムはまだ十分には解明されていない。末梢神経が損傷を受けるとC繊維を介した上行性のインパルスが著明に増加し、二次ニューロンの脊髄広角細胞が感作され、疼痛過敏状態が形成されていると考えられている。しかし脊髄レベルにおいて疼痛過敏状態が引き起こされる詳細なメカニズムについてはまだよく分かっていない。最近神経レベルの疼痛伝達機構において一酸化窒素（NO）が情報伝達物質として重要な働きをしている事が明らかになっている。本研究の目的は末梢神経損傷モデルラットを用いて、疼痛過敏状態形成におけるNOの果たす役割とその作用メカニズムを明らかにすることである。

【方法】

SD系雄性ラット（8週令，250g）を用い，Yakshらの方法を用いて，ハロセン麻酔下に，頸椎後頭靱帯よりポリエチレンカテーテル（PE-10）を髄腔内へ挿入し，先端を脊髄腰膨大部に留置した。カテーテル挿入の5日後，四肢麻痺の無い事を確認した後，Bennettらの方法に従い，右座骨神経を縫合糸（4-0 chromic gut）にて4カ所，軽く結紮した。この絞扼側を傷害側とし，左座骨神経は剥離操作のみの偽手術側とした。薬剤は神経損傷の15分前に髄腔内投与した。疼痛過敏（thermal hyperalgesia）の程度は熱刺激に対する左右後肢の逃避反応潜時の差（difference score；DS）により評価し，測定は神経損傷前，損傷後1，3，6時間と2，3，4，5，6，9，13日後に行った。今回，NO放出薬であるNOC-18（0.1，1，10 μ g），NMDA受容体拮抗薬であるMK-801（10 μ g），NO消去剤であるヘモグロビン（Hb）（50 μ g），NO合成酵素阻害薬であるL-NAME（100 μ g），およびグアニル酸シクラーゼ阻害薬であるメチレンブルー（MB）（10 μ g）をくも膜下腔に同時投与し，熱刺激に対する過敏化の程度を調べた。また対照群には生理的食塩水（10 μ l）を投与した。

【成績】

- (1) 対照群では神経損傷後2日で有意なDSの低下がみられ，thermal hyperalgesiaが形成された。
- (2) HbおよびMBの髄腔内単独投与群ではthermal hyperalgesiaの形成がそれぞれ8日と5日に対照群に比べて有

意に遅延した。

(3) NOC-18の髄腔内投与により thermal hyperalgesia の形成が著明に促進された。NOC-18の促進効果は濃度依存的で、10 μ g では神経損傷後1時間後に、また1 μ g では3時間後に有意なDSの低下が認められた。またこの効果はL-NAME, MB, MK-801の同時投与によって影響を受けなかったが、Hbの同時投与によって有意に阻止された。

【総括】

NOC-18は最近開発されたNO放出薬で、いかなるco-factorも必要とせず一定時間に一定量のNOを放出する。NOC-18の髄腔内投与によって神経損傷後の thermal hyperalgesia 形成が著明に促進されたという結果は、神経損傷後の疼痛過敏形成には脊髄レベルにおいてNOが重要な役割を果たしていることを示している。さらに、Hb, MBの髄腔内単独投与によって、thermal hyperalgesia 形成が逆に延長したという結果も疼痛過敏形成にNOが深く関与していることを支持している。これらの結果とMK-801やL-NAMEの髄腔内投与が神経損傷後の thermal hyperalgesia 形成を遅らせるという報告を合わせて考察すると、疼痛過敏状態の成立には脊髄後角におけるNMDA受容体-NO-cGMP系が深く関与していることが示唆される。また今回の結果では、NOC-18による thermal hyperalgesia の形成促進作用はL-NAME, MB, MK-801の同時投与では影響を受けなかったが、Hbの同時投与によってのみ阻止された。すなわち、外から脊髄に作用させたNOの thermal hyperalgesia 形成促進効果はNO消去剤では阻止できるが、cGMP合成阻害剤であるMBでは阻止できないということである。これらの結果は神経損傷後の疼痛過敏状態発症にはNO-cGMP系を介さない別の疼痛伝達機構の存在を示唆するが、それには今後のさらなる研究が必要と考えられる。

論文審査の結果の要旨

近年実験動物を用いた疼痛伝達機構の研究がさかんに行われるようになり、カウザルギーや帯状包疹後神経痛に代表される神経因性疼痛の発症メカニズムが徐々に解明されつつある。本研究は神経伝達物質の一種である一酸化窒素(NO)が脊髄レベルにおいて神経因性疼痛の発症にどのように関与しているかを、ラット座骨神経損傷モデルを用いて調べたものである。方法としてNO放出薬であるNOC-18, NMDA受容体拮抗薬であるMK-801, NO消去剤であるヘモグロビン(Hb), NO合成酵素阻害薬であるL-NAME, およびグアニル酸シクラーゼ阻害薬であるメチレンブルー(MB)をくも膜下投与し、右座骨神経損傷後の足底部への温熱刺激に対する逃避時間を測定した。その結果、対照群において thermal hyperalgesia の形成は神経損傷後2日間かかったが、NOC-18の髄腔内投与により、神経損傷後、数時間で thermal hyperalgesia の形成を認めた。またその効果はL-NAME, MB, MK-801の同時投与によって影響を受けなかったが、Hbの同時投与によって阻止された。以上の結果は神経損傷後の thermal hyperalgesia の形成にはNOが重要な役割をはたしていることを示し、さらにこれらは、脊髄後角において疼痛過敏状態の成立にNMDA受容体-NO-cGMP系が関与していることを示唆している。また、今回の研究においてはL-NAME, MB, MK-801では影響を受けなかったがHbによってNOC-18による thermal hyperalgesia の形成促進作用が阻止されたことからNO-cGMP系を介さない疼痛伝達機構の存在が示唆された。本研究は神経損傷後の疼痛過敏状態の形成にNOが重要な役割をはたしている事を示したものであり、学位に値すると考えられる。