



Title	口腔顔面領域の神経障害性疼痛の緩和に対するドパミン神経系の関与
Author(s)	前川, 博治; 丹羽, 均
Citation	大阪大学歯学雑誌. 2022, 66(2), p. 1-4
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/93185
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

口腔顔面領域の神経障害性疼痛の緩和に対する ドパミン神経系の関与

前川 博治*, 丹羽 均*

(令和4年2月24日受付)

はじめに

神経障害性疼痛は、神経系の原発性あるいは機能障害によって生じる痛みで、口腔顔面領域にも存在し、患者の生活の質 (quality of life: QOL) を大きく損なう。治療には主として、抗てんかん薬や抗うつ薬を用いた薬物療法が行われるが、それらの薬剤も疼痛を30~50%程度減弱させるのみで、また、20~40%の患者には効果が認められない¹⁾。また、これらの薬剤の、眠気、倦怠感、めまい等の副作用のために十分な量の薬剤が使用できないこともある。このように神経障害性疼痛は難治性で、新たな治療薬の研究が行われているが、決定打となる可能性のある薬剤の報告はされていない²⁾。鎮痛作用の異なる薬剤を併用することで、鎮痛効果の増強と、副作用の軽減が期待できる。このため神経障害性疼痛の薬物治療では、作用機序の異なる鎮痛薬が必要とされている。

ドパミン神経系が痛みの処理に関係し、ドパミン神経系による疼痛制御機構が存在することが示唆されている^{3,4)}。しかし、口腔顔面領域の神経障害性疼痛とドパミン神経系の関係については、研究開始時点で報告がなかった。そのため我々は、眼窩下神経を結紮して作製した神経障害性疼痛モデルラット (chronic constriction injury of the infraorbital nerve: ION-CCI) を用いて、ドパミン神経系による、口腔顔面領域 (三

叉神経系) の神経障害性疼痛の緩和の可能性を検討した。本稿では、我々の研究成果と、それらに関連性を持つこれまでの知見について、解説する。

ドパミン D2 受容体作動薬の全身投与が 神経障害性疼痛に及ぼす効果

ION-CCI ラットは、神経結紮を行っていない対照群と比較して、機械刺激に対する閾値の低下を示す (機械刺激に対する過敏性)。我々は、ION-CCI ラットに、ドパミン D2 受容体作動薬 (quinpirole) を腹腔内投与し、機械刺激に対する過敏性の評価を行った。鼻毛部への、von Frey filament を用いた機械刺激による、逃避反応を起こす閾値の測定で、その上昇を認めた (図1A)。また、三叉神経脊髄路核尾側亜核 (Vc) 表層に発現する phosphorylated extracellular signal-regulated kinase (pERK) 陽性細胞数が減少した (図1B, C)。これらの結果は、ドパミン D2 受容体作動薬が、眼窩下神経結紮による機械刺激に対する過敏性を減弱することを示唆する。以前に、坐骨神経を結紮したラットに、ドパミン D2 受容体作動薬を投与すると、機械刺激と冷刺激に対する過敏性が抑制されたこと⁵⁾、機械刺激と熱刺激に対する過敏性が抑制されたことが報告されている⁶⁾。これら脊髄神経での報告に加え、三叉神経についても、ドパミン D2 受容体作動薬が神経障害性疼痛

* 大阪大学大学院歯学研究科高次脳口腔機能学講座 (歯科麻酔学)

本研究は JSPS 科研費 JP17K17242, JP19K19192 の助成を受けた。

本総説の一部内容は、令和4年2月10日に開催された大阪大学歯学会第132回例会において、令和3年度大阪大学弓倉奨励賞受賞講演 (対象論文: Maegawa, H., Usami, N., Kudo, C., Hanamoto, H., Niwa, H. (2020): Dopaminergic modulation of orofacial mechanical hypersensitivity induced by infraorbital nerve injury. *Int J Mol Sci*, **21**, 1945) として発表した。

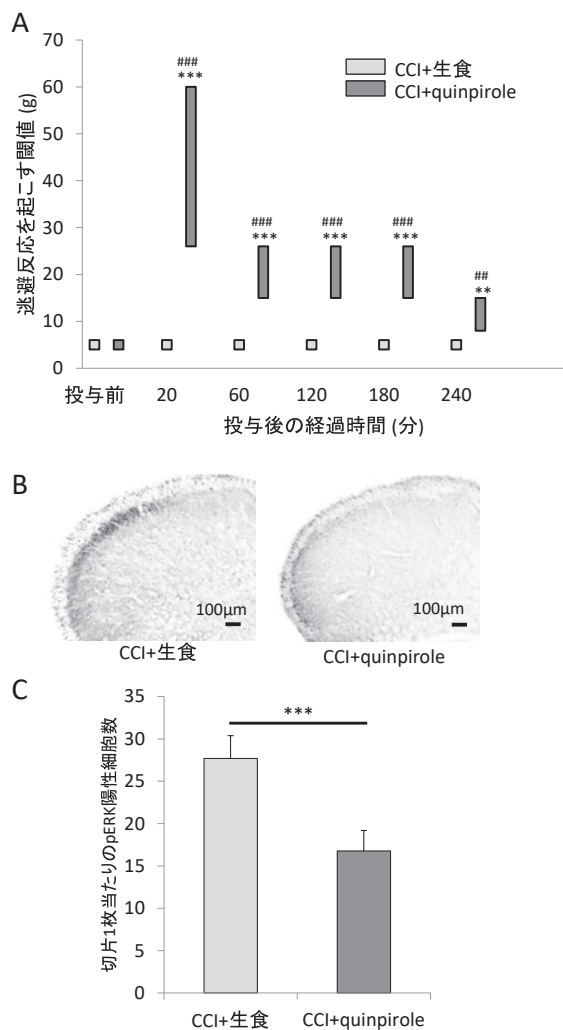


図1 ION-CCI ラットに対する quinpirole 腹腔内投与が機械刺激に対する過敏性に与える効果

A: quinpirole 投与群の、機械刺激に対する逃避反応を起こす閾値が上昇した ($***p<0.001$, $**p<0.01$ 投与前との比較; $##p<0.001$, $#p<0.01$ 同時刻での生食投与群との比較; $n=各5$)。CCI: ION-CCI。B: Vc 表層の pERK 陽性細胞の顕微鏡写真を示す。CCI: ION-CCI。C: quinpirole 投与群の pERK 陽性細胞数が減少した ($***p<0.001$, $n=各5$)。CCI: ION-CCI。Maegawa, H., Usami, N., Kudo, C., Hanamoto, H., Niwa, H. (2020): Dopaminergic modulation of orofacial mechanical hypersensitivity induced by infraorbital nerve injury. *Int J Mol Sci*, **21**, 1945 を改変。

を抑制することが示唆された。

A11 細胞群への薬剤投与が 神経障害性疼痛に及ぼす効果

次に我々は、視床下部 A11 細胞群に着目した。A11 細胞群は、Vc や脊髄後角に投射し、ドパミン神経による疼痛抑制機構の主要な核と考えられている⁷⁾。A11 細胞

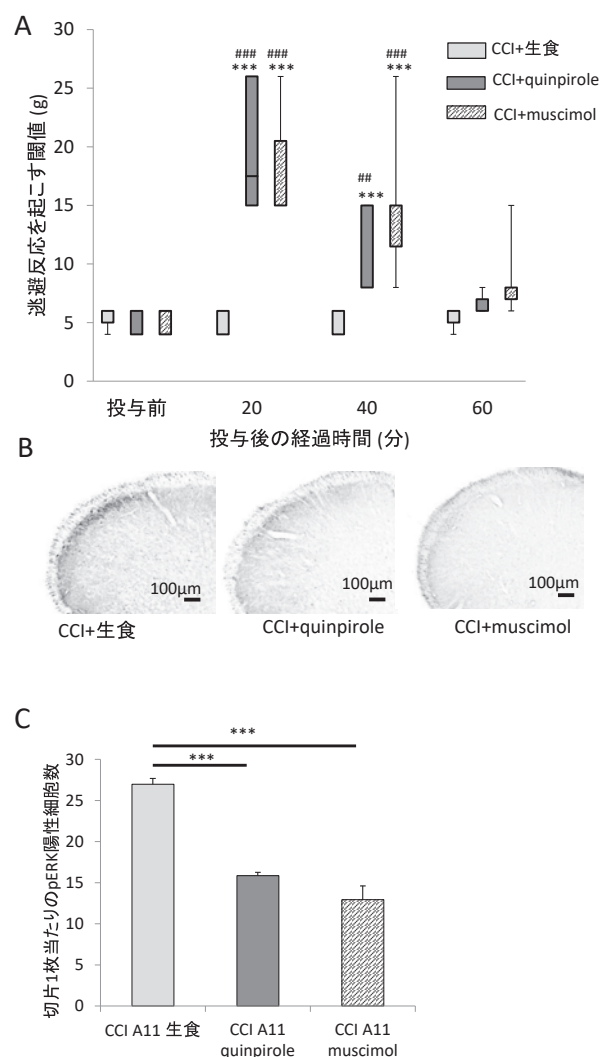


図2 ION-CCI ラットの A11 細胞群への quinpirole あるいは muscimol 微量注入が機械刺激に対する過敏性に与える効果

A: quinpirole 投与群, muscimol 投与群ともに逃避反応を起こす閾値が上昇した ($***p<0.001$ 投与前との比較; $##p<0.001$, $#p<0.01$ 同時刻での生食投与群との比較; $n=各5$)。CCI: ION-CCI。B: Vc 表層の pERK 陽性細胞の顕微鏡写真を示す。CCI: ION-CCI。C: quinpirole 投与群と muscimol 投与群の、pERK 陽性細胞数が減少した ($***p<0.001$, $n=各5$)。CCI: ION-CCI。Maegawa, H., Usami, N., Kudo, C., Hanamoto, H., Niwa, H. (2020): Dopaminergic modulation of orofacial mechanical hypersensitivity induced by infraorbital nerve injury. *Int J Mol Sci*, **21**, 1945 を改変。

胞群には、ドパミン含有神経細胞, gamma-aminobutyric acid (GABA) 含有神経細胞, calcitonin gene-related peptide (CGRP) 含有神経細胞が存在する⁸⁾。ION-CCI ラットの頭蓋骨に設置した薬剤投与用のカニューレを通して、A11 細胞群に quinpirole と GABA_A 受

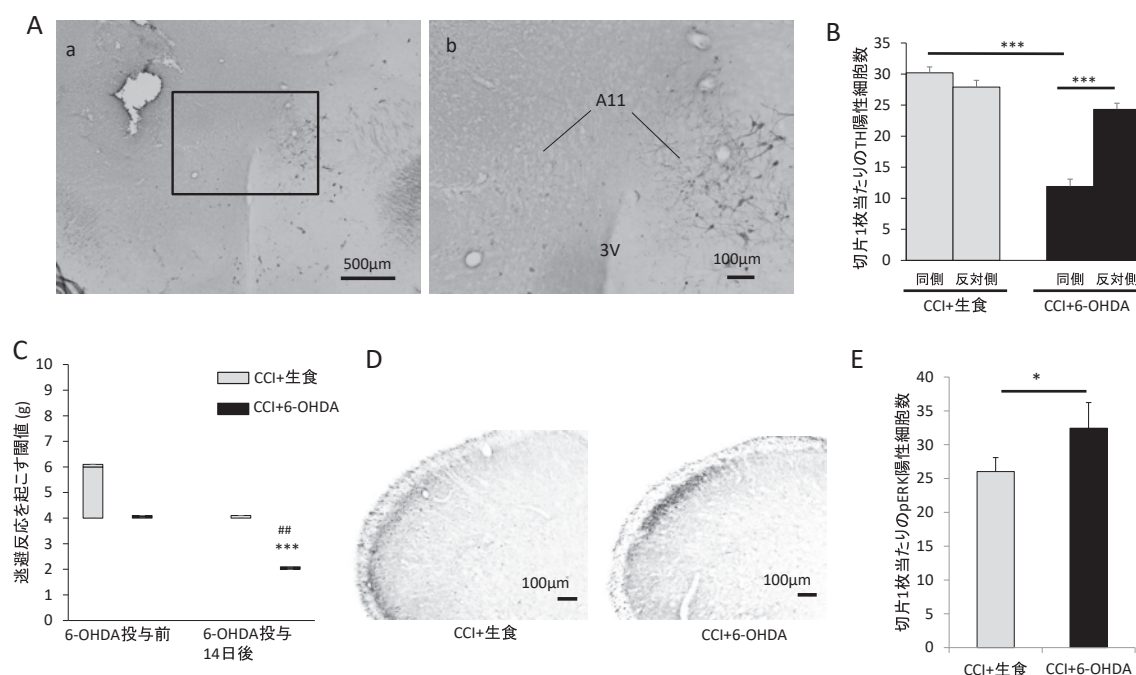


図3 ION-CCI ラットの A11 細胞群への 6-OHDA 微量注入が機械刺激に対する過敏性に与える効果

A: A11 細胞群の tyrosine hydroxylase (TH) 陽性細胞の顕微鏡写真を示す。b は a の枠内を高倍率で表示したものである。B: 6-OHDA 注入と同側で、TH 陽性細胞数の減少を認めた (** $p < 0.001$, $n = 各 5$)。CCI: ION-CCI。C: 6-OHDA 投与群の逃避反応を起こす閾値が上昇した (** $p < 0.001$ 注入前との比較, ## $p < 0.01$ 同時刻での生食投与群との比較, $n = 各 5$)。CCI: ION-CCI。D: Vc 表層の pERK 陽性細胞の顕微鏡写真を示す。CCI: ION-CCI。E: 6-OHDA 投与群の pERK 陽性細胞数が減少した (* $p < 0.05$, $n = 各 5$)。CCI: ION-CCI。Maegawa, H., Usami, N., Kudo, C., Hanamoto, H., Niwa, H. (2020): Dopaminergic modulation of orofacial mechanical hypersensitivity induced by infraorbital nerve injury. *Int J Mol Sci*, **21**, 1945 を改変。

容体作動薬 (muscimol) を微量注入した。投与後、両群とも逃避反応を起こす閾値の上昇 (図 2A) と、Vc 表層の pERK 陽性細胞数の減少を示した (図 2B, C)。また、A11 細胞群に、ドパミン神経を選択的に破壊する 6-hydroxydopamine (6-OHDA) を微量注入した。Tyrosine hydroxylase (TH) に対する免疫染色を行い、その反応性の低下から、A11 細胞群のドパミン神経細胞の減少を確認した (図 3A, B)。投与後、逃避反応を起こす閾値の低下 (図 3C) と、Vc 表層の pERK 陽性細胞数の増加を認めた (図 3D, E)。これらの結果は、A11 細胞群が、眼窩下神経結紮による機械刺激に対する過敏性に影響を及ぼすことを示唆する。また、muscimol 投与の結果から、A11 細胞群が抑制された際に疼痛を抑制することを示唆する。また、A11 細胞群のなかでも、ドパミン含有神経細胞が過敏性の抑制に関与することを示唆する。

これまでには、脊髄神経を結紮したラットの A11 細胞群に quinpirole を投与すると、機械刺激に対する過敏性が抑制されたという報告がある⁹⁾。また、眼窩下神経を結紮した神経障害性疼痛モデルマウスの A11 細胞

群を刺激すると、機械刺激に対する過敏性が抑制され、6-OHDA を用いて A11 細胞群を破壊すると、過敏性が増悪したという報告がある¹⁰⁾。これらの報告に加え、我々の研究結果も、A11 細胞群が神経障害性疼痛の緩和に関与することを示唆するものである。

A11 細胞群が投射する Vc や脊髄後角の神経細胞にはドパミン D2 受容体が発現し^{10,11)}、quinpirole を Vc に注入すると、侵害刺激に対する反応が抑制された¹¹⁾ことから、今回の研究結果には、Vc のドパミン D2 受容体が関与していると考えられる。また、脊髄神経の結紮後、後角のドパミン D2 受容体タンパクが増加した¹²⁾という報告があり、神経障害性疼痛では、ドパミン受容体自体にも変化が生じていることが示唆される。

おわりに

ドパミン神経系が、口腔顔面領域の神経障害性疼痛の緩和にも寄与することが示唆された。新たな治療薬につながる、疼痛緩和の標的を発見することを目指し、ドパミン神経系と神経障害性疼痛の関係についての更

なる研究を進めたい。

文 献

- 1) Finnerup, N.B., Attal, N., Haroutounian, S., McNicol, E., Baron, R., Dworkin, R.H., Gilron, I., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T.S., Kamerman, P.R., Lund, K., Moore, A., Raja, S.N., Rice, A.S.C., Rowbotham, M., Sena, E., Siddall, P., Smith, B.H., Wallace, M. (2015): Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, **14**, 162-173.
- 2) 山本達郎 (2009): II. 神経障害性疼痛に関する基礎研究
1) Neuropathic Pain. ペインクリニック, **30**: S15-S21.
- 3) Chudler, E.H. and Dong, W.K. (1995): The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain*, **60**, 3-38.
- 4) Hagelberg, N., Jääskeläinen, S.K., Martikainen, I.K., Mansikka, H., Forssell, H., Scheinin, H., Hietala, J., Pertovaara, A. (2004): Striatal dopamine D2 receptors in modulation of pain in humans: a review. *Eur J Pharmacol*, **500**, 187-192.
- 5) Cobacho, N., de la Calle, J.L., Paino, C.L. (2014): Dopaminergic modulation of neuropathic pain: Analgesia in rats by a D2-type receptor agonist. *Brain Res Bull*, **106**, 62-71.
- 6) Mercado-Reyes, J., Almanza, A., Segura-Chama, P., Pellicer, F., Mercado, F. (2019): D2-like receptor agonist synergizes the μ -opioid agonist spinal antinociception in nociceptive, inflammatory and neuropathic models of pain in the rat. *Eur J Pharmacol*, **853**, 56-64.
- 7) Millan, M.J. (2002): Descending control of pain. *Prog Neurobiol*, **66**, 355-474.
- 8) Pappas, S.S., Tiernan, C.T., Behrouz, B., Jordan, C.L., Breedlove, S.M., Goudreau, J.L., Lookingland, K.J. (2010): Neonatal androgen-dependent sex differences in lumbar spinal cord dopamine concentrations and the number of A11 diencephalospinal dopamine neurons. *J Comp Neurol*, **518**, 2423-2436.
- 9) Wei, H., Viisanen, H., Petrovaara, A. (2009): Descending modulation of neuropathic hypersensitivity by dopamine D2 receptors in or adjacent to the hypothalamic A11 cell group. *Pharmacol Res*, **9**, 355-363.
- 10) Liu, S., Tang, Y.Y., Shu, H., Tatum, D., Bai, Q., Crawford, J., Xing, Y., Lobo, M.K., Bellinger, L., Kramer, P., Tao, F. (2019): Dopaminergic receptor D2, but not D1, mediates descending dopaminergic pathway-produced analgesic effect in a trigeminal neuropathic pain mouse model. *Pain*, **160**, 334-344.
- 11) Lapirot, O., Melin, C., Modolo, A., Nicolas, C., Messaoudi, Y., Monconduit, L., Artola, A., Luccarini, P., Dallel, R. (2011): Tonic and phasic descending dopaminergic controls of nociceptive transmission in the medullary dorsal horn. *Pain*, 2011, **152**, 1821-1831.
- 12) Aira, Z., Barrenetxea, T., Buesa, I., Gómez-Esteban, J.C., Azkue, J.J. (2014): Synaptic upregulation and superadditive interaction of dopamine D2- and μ -opioid receptors after peripheral nerve injury. *Pain*, **155**, 2526-2533.