

論文名 : Inhibition of the degradation of 2-arachydonoylglycerol (2-AG) attenuated orofacial neuropathic pain following an injury to the trigeminal nerve in mice

(口腔顔面領域の神経障害性疼痛に対する内因性カンナビノイドの鎮痛作用)

新潟大学大学院医歯学総合研究科

氏名 上村 藍太郎

【背景と目的】神経障害性疼痛は、外傷や炎症などによって末梢神経系または中枢神経系が障害されることで引き起こされる。この疼痛は、原因が多様であることから治療が困難で患者の生活に重大な影響を与えるとされている。現在行われている薬物治療は副作用を伴うことがあり、新たな疼痛治療薬の開発が急務である。過去の報告によれば、大麻に含まれる成分の総称であるカンナビノイドには、神経障害性疼痛の改善効果があるとされているが、沈静や依存性などの副作用が生じることがある。そこで、神経障害性疼痛の治療の新たなターゲットとして 2-arachydonoylglycerol (2-AG) や N-arachidonoyl ethanolamine (AEA) といった内因性カンナビノイドが挙げられる。内因性カンナビノイドは、カンナビノイド受容体に結合する内因性のリガンドで、刺激に応じてシナプス後部ニューロンから放出され、シナプス前部ニューロンに作用することで神経伝達物質の放出が抑圧される。このメカニズムは、逆行性シナプス伝達抑圧として知られている。2-AG および AEA の主な分解酵素は、それぞれ monoacylglycerol lipase (MAGL) および fatty acid amide hydrolase (FAAH) である。内因性カンナビノイドは、放出後、直ちに分解されるが、MAGL の阻害剤である JZL184 などにより分解が阻害されることで神経障害性疼痛の改善に効果があることが分かっている。MAGL 阻害剤は、脊髄損傷による神経障害性疼痛モデルにおいて鎮痛効果があると報告されているが、口腔顔面領域の神経障害性疼痛モデルでは報告されていない。口腔顔面領域の神経障害性疼痛モデルとして、三叉神経損傷モデルがあり、このモデルでは中枢性感作および末梢性感作により神経障害性疼痛の症状が引き起こされる。また、眼窩下神経絞扼性神経損傷モデルにおける合成カンナビノイドの鎮痛効果が報告されている。そこで本研究では、口腔顔面領域における神経障害性疼痛に対する JZL184 による鎮痛作用の解明を目的として、行動実験および免疫組織学的解析を行った。

【材料および方法】7 週齢 C57BL/6j 雄性マウスを使用し、眼窩下神経部分切断により神経障害性疼痛モデルマウスを作製した。モデルマウスの作製は、第一臼歯近心の歯肉類移行部を切開して眼窩下神経を剖出し、部分切断することで行った。行動実験では、神経部分切断前および部分切断後 3, 5, 7 日目に口ひげ部への機械刺激に対する逃避閾値を測定した。測定は、頭部が露出するようにマウスを把持し、von Frey 毛を用いて眼窩下神経支配領域である口ひげ部を刺激した。さらに、神経部分切断から 7 日目には、JZL184 を 1, 4, 16mg/kg 腹腔内投与し、2 時間後に逃避閾値を測定した。その後、灌流固定した上で脳を摘出し、三

又神経脊髄路核および上部頸髄 (C1-C2) について厚さ 20 μ m の凍結切片を作製し、抗 MAGL 抗体を用いて免疫組織染色を行った。統計学的解析は、行動実験では逃避閾値について一元配置分散分析および t 検定を、免疫組織学的解析では MAGL 陽性細胞数について一元配置分散分析を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

【結果】行動実験については、眼窩下神経部分切断群の切断側において切断後 3 日から逃避閾値の有意な低下が観察され、神経障害性疼痛が生じていることが示された。また、JZL184 4mg/kg 投与群および 16mg/kg 投与群においては、投与前と比較して逃避閾値が有意に上昇したが、1mg/kg 投与群では有意な変化は生じなかった。免疫組織学的解析から、三叉神経脊髄路核および上部頸髄 (C1-C2) における MAGL 陽性細胞数は神経部分切断群では有意に増加し、さらに、JZL184 の投与により MAGL 陽性細胞数は有意に減少した。

【考察】口ひげ部からの刺激が入力する一次求心性線維は、三叉神経脊髄路核および上部頸髄 (C1-C2) に投射し、三叉神経の損傷により同部位の神経活動が増加することが知られている。また、2-AG は刺激の入力に対して産生され、刺激の伝達が抑圧されるが、産生された 2-AG は、2-AG 高分解能をもつ MAGL によって短時間で分解されると考えられている。眼窩下神経部分切断群の切断側において、切断後 3 日から逃避閾値が低下し MAGL 陽性細胞数が増加したことから、神経損傷による侵害刺激の入力に対して産生された 2-AG を分解する MAGL が増加したと考えられる。一方で、JZL184 の投与により、MAGL 陽性細胞数が減少し逃避閾値が上昇したことから、MAGL の減少によりその分解基質である 2-AG が増加し、侵害刺激の伝達が抑圧された結果、鎮痛作用が引き起こされたと考えられる。

【結論】口腔顔面領域における神経障害性疼痛に対する内因性カンナビノイドの鎮痛作用を検討したところ、内因性カンナビノイド分解酵素阻害剤による鎮痛作用は、内因性カンナビノイドを介した伝達抑圧が関与していると考えられ、内因性カンナビノイド分解酵素の調節メカニズムの解明が新たな鎮痛薬の開発につながる可能性が示唆された。