

ノイロトロピンは、セロトニン神経の活性化及び BDNF との相互作用により、痛覚－情動系機能障害を改善することが、神経障害性疼痛モデルラットで示されました。

－2014年6月21日、第36回日本疼痛学会にて発表－

国立大学法人山口大学大学院 医薬系研究科 高次神経情報科学の石川敏三教授らの研究グループにより、慢性疼痛及びそれに伴う気分障害（うつ様症状）に対するノイロトロピンの改善効果とその作用機序が示されました。

本内容の要旨は、第36回日本疼痛学会で発表されました。

本研究の一部は、日本臓器製薬の援助を受けて行われたものです。

神経栄養因子 B11-4

ノイロトロピン[®]の痛覚－情動系機能障害改善効果：脳由来神経栄養因子（BDNF）誘導作用

石川敏三¹、安田聖子¹、石川浩三¹、藤村博和¹、井田唯香¹、岩永泰武¹、吉田充宏^{1,2}

¹ 山口大学大学院 医学系研究科 高次神経情報科学

² 九州歯科大学 生体機能学講座 歯科侵襲制御学分野

ノイロトロピン[®]（NTP）は NA 及び 5-HT 神経を活性化する疼痛治療薬であるが、気分障害及びその作用機構への影響は未だ不明である。そこで NTP の慢性疼痛及びうつ様症状への影響と、痛覚－情動系シグナル－BDNF 産生機能変調の解析を行い、プレガバリン（PG）との差違の点から検討した。

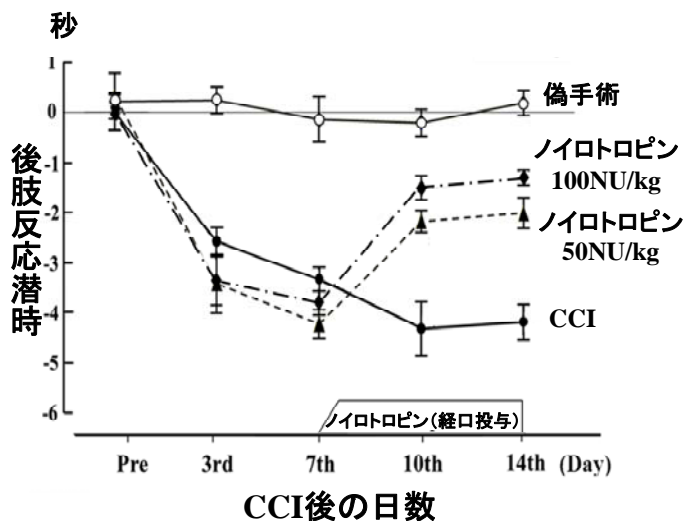
SD ラットの左坐骨神経を慢性絞扼（CCI）し、7日目より NTP（50,100 NU/kg）あるいは PG（10 mg/kg）を連投（p.o.）した。疼痛は後肢の熱刺激に対する反応潜時（PWL）を、うつ様症状は、不動時間延長（強制水泳法）を測定した。Anti-BDNF、K252a（TrkB 阻害）、DHT（5-HT 阻害）icv.による修飾作用と共に分子機構を調べた（前帯状回 ACC、脳幹 RVM：pERK1/2 免疫活性、5-HT/BDNF 含量（ELISA）、BDNF mRNA 発現量（RT-PCR）を測定）。

NTP は CCI 後の PWL 低下と不動時間延長を用量依存的に抑制しその効果は DHT、anti-BDNF、K252a で拮抗された。更に ACC 及び RVM で pERK1/2 の過剰な増加を抑制し、5-HT、BDNF 含量及び BDNF mRNA 発現の低下を軽減した。PG は鎮痛効果のみで BDNF 産生にも影響しなかった。

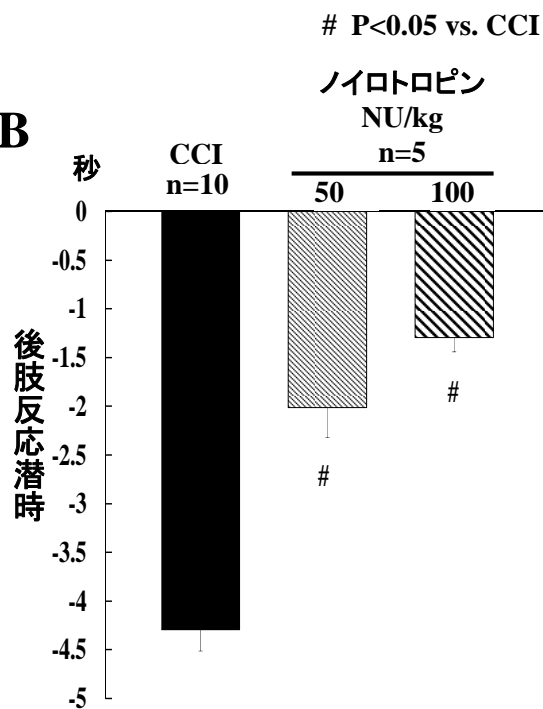
NTP は 5-HT 神経の活性化及び BDNF との相互作用により痛覚－情動系機能障害を改善し、PG との作用機序の違いが明らかとなった。

CCI後の痛覚過敏

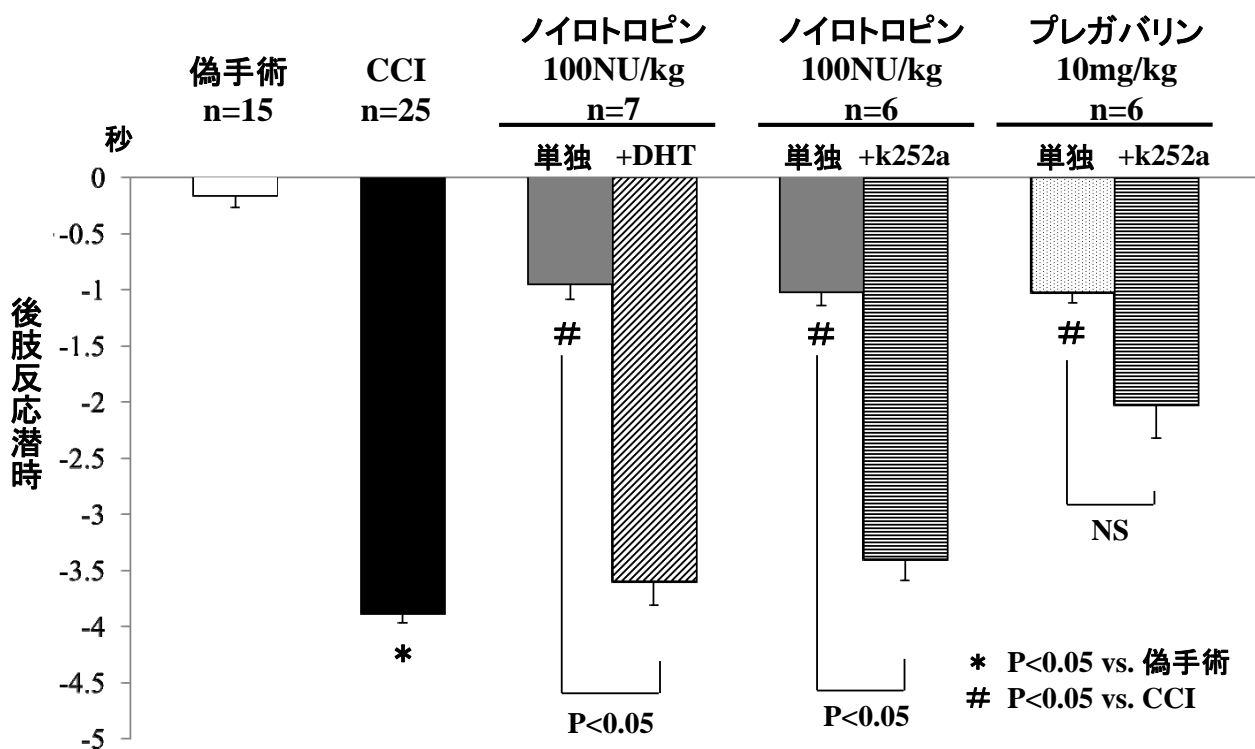
A



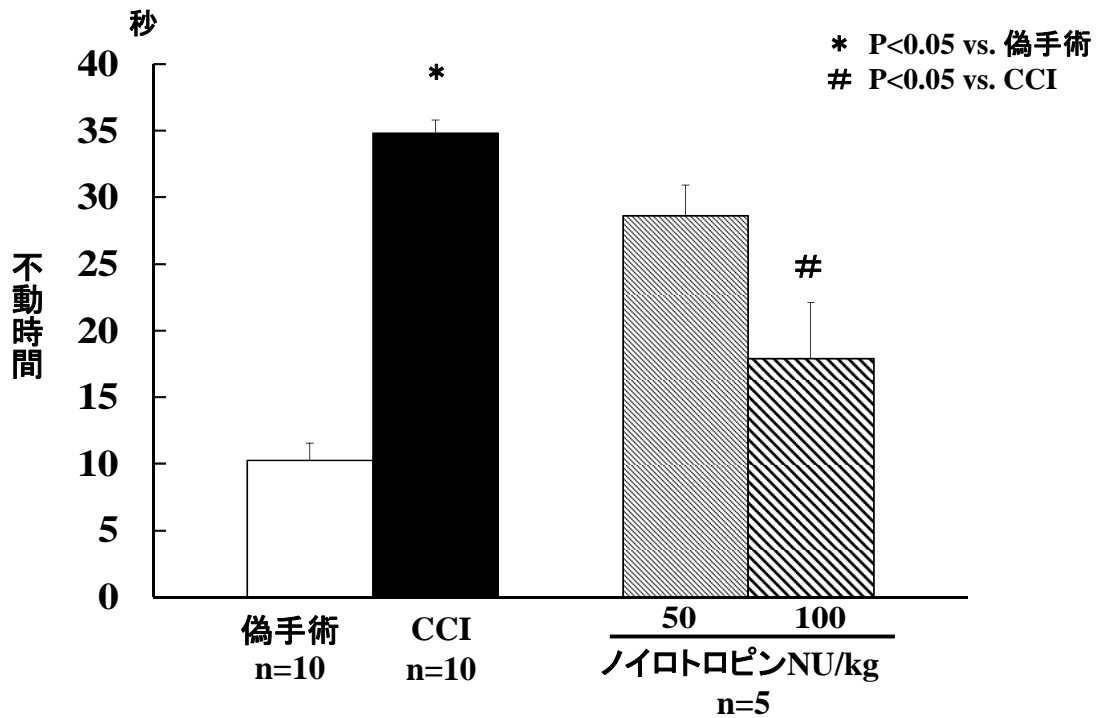
B



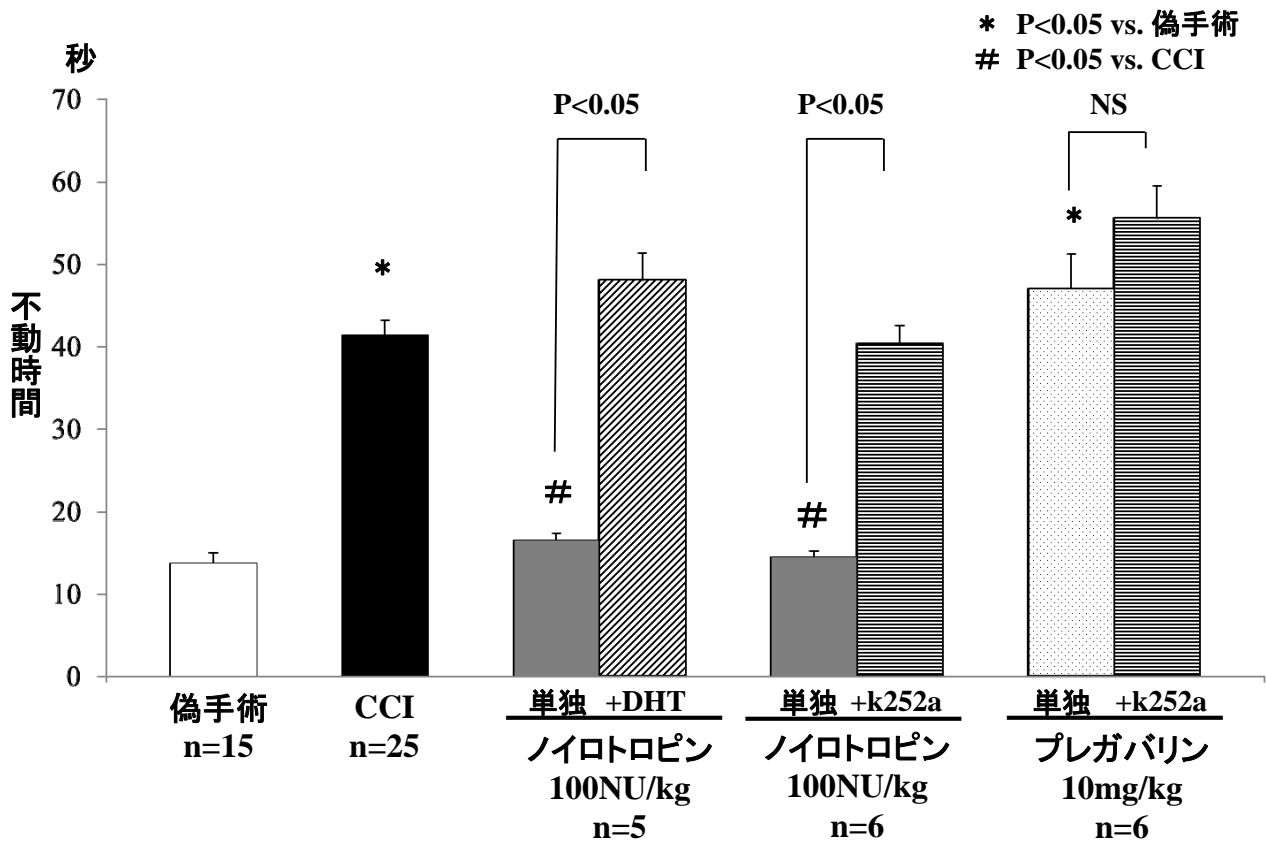
鎮痛効果への5-HTおよびBDNFの関与



CCI後のうつの指標である不動時間



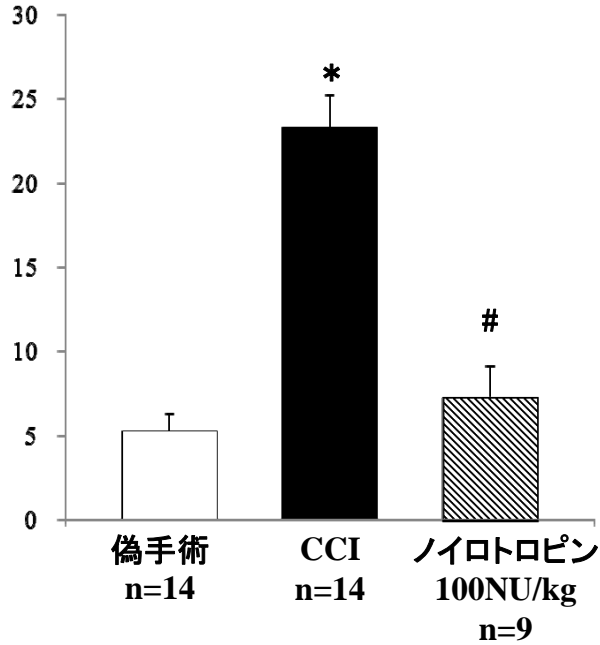
抗うつ効果への5-HTおよびBDNFの関与



局所脳pERK1/2活性

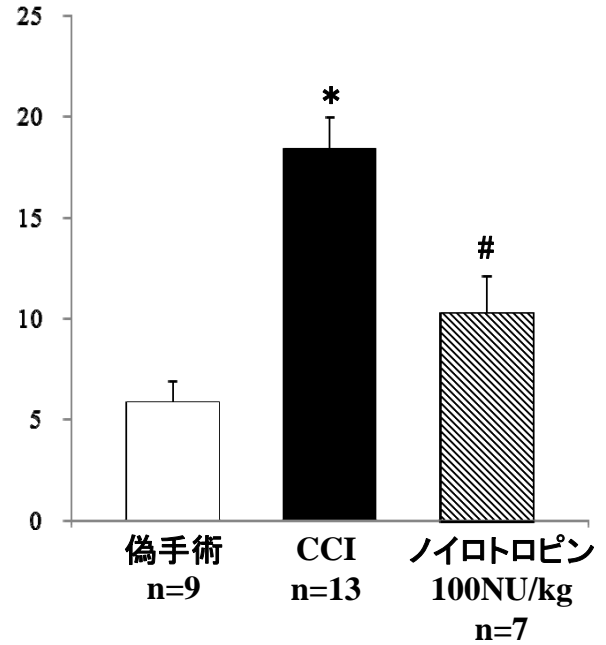
前帯状回

pERK1/2
陽性細胞数



大縫線核

pERK1/2
陽性細胞数

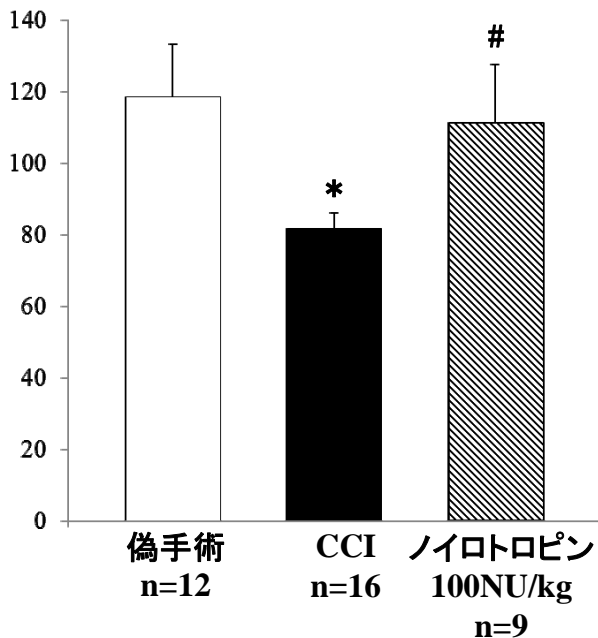


* P<0.05 vs. 偽手術
P<0.05 vs. CCI

局所脳pCREB活性

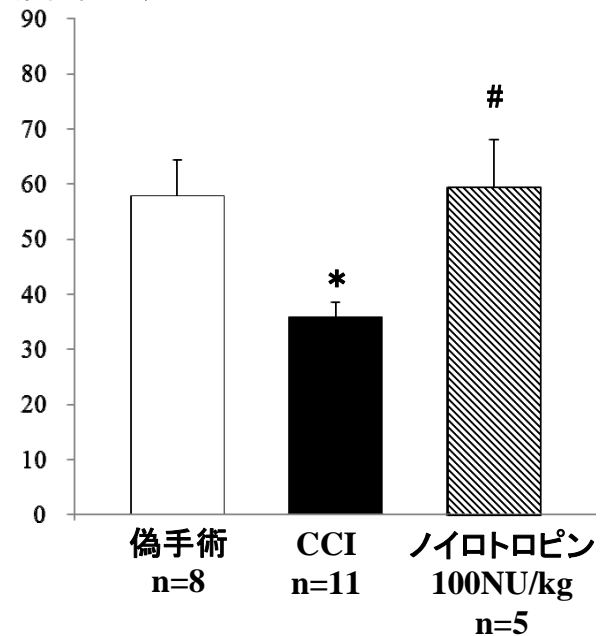
前帯状回

pCREB
陽性細胞数



大縫線核

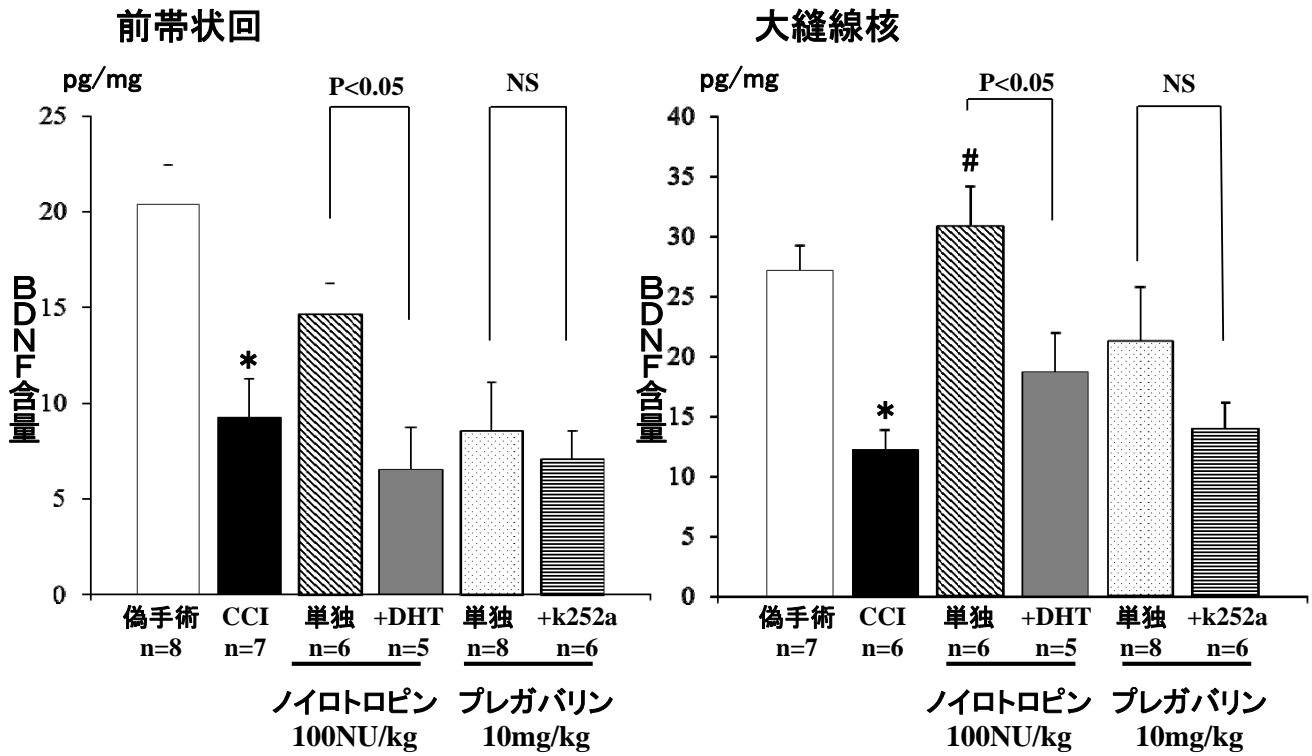
pCREB
陽性細胞数



* P<0.05 vs. 偽手術
P<0.05 vs. CCI

CCI後のBDNF含量の変化

* P<0.05 vs. 偽手術
P<0.05 vs. CCI



局所脳BDNF mRNA発現

* P<0.05 vs. 偽手術

