

モルヒネ鎮痛作用機序の解明－内因性脊髄鎮痛機構との相互作用－

川股知之 [札幌医科大学医学部麻酔学講座／助手]

背景・目的

モルヒネは術後痛などの急性痛管理および癌性疼痛管理だけでなく、最近では神経因性疼痛管理にも応用されている。しかしながら、全身投与されたモルヒネによる鎮痛作用機序の詳細は未だ明らかではない。モルヒネは脳幹部に起始し脊髄に投射する下降性抑制系を賦活化し鎮痛効果を発揮することが知られているが、下降性抑制系がどのように脊髄内侵害情報を修飾するかの詳細は不明である。今回、特に内因性脊髄鎮痛機構に注目し、脳室内投与されたモルヒネと下降性抑制系および内因性脊髄鎮痛機構との相互作用の面からモルヒネの鎮痛作用機序を解明することを目的とする。

内容・方法

(1) 行動学的研究

雄性SDラットの脳室および腰部脊髄も膜下腔に薬物投与用にカテーテルを挿入・留置する。6日間の回復期間の後にモルヒネ40nmolを脳室内投与し、尾に輻射熱を照射し逃避潜時を測定する。さらに、モルヒネ40nmolを脳室内投与に対する5-HT₃受容体拮抗薬3-tropanyl-indole-3-carboxylate methiodide (TICM)、GABA受容体拮抗薬bicuculline (BIC)の腰部も膜下投与の効果を検討する。

(2) 微小透析法を用いた研究

雄性SDラットの脳室に薬物投与用にカテーテルおよび腰部脊髄膨大部に微小透析プローブを挿入・留置する。モルヒネ40nmolを脳室内投与し、腰部脊髄膨大部でのセロトニン、GABA濃度の変化を検討する。5-HT₃受容体作動薬(1-phenylbiguanide 0.3, 1.0 and 3.0mM)脊髄投与しGABA濃度の変化を検討する。

(3) 免疫組織学的研究

後根神経節での5-HT₃受容体陽性神経の分布を検討する。二重染色法を用いて脊髄組織での5-HT₃受容体陽性神経とGABA陽性神経の分布を検討する。

結果・成果

(1) 行動学的研究

モルヒネ40nmolの脳室内投与は尾の輻射熱に対する逃避潜時を有意に延長させた。最大抗侵害作用は投与後30-180分間で観察され、有意な抗侵害作用は30-360

分間持続した。このモルヒネの抗侵害作用はμ受容体拮抗薬であるナロキソンの脳室内投与によって拮抗された。また、逃避潜時の基礎値に影響を与えない量のTICM、BICのくも膜下投与によって拮抗された。

(2) 微小透析法を用いた研究

モルヒネ40nmolの脳室内投与は腰部脊髄膨大部でセロトニン濃度を上昇させた。セロトニン濃度の上昇はモルヒネ投与後40-240分間持続した。また、モルヒネの脳室内投与は腰部脊髄膨大部でGABA濃度を上昇させた。GABA濃度上昇はモルヒネ投与後80-360分間持続した。モルヒネによる脊髄でのGABA濃度上昇は脳室内ナロキソン投与によって抑制された。また、腰部脊髄膨大部でのTICM投与によっても抑制された。

また、1-phenylbiguanide (0.3, 1.0 and 3.0 mM)の脊髄投与は用量依存性にGABA濃度を上昇させた。

(3) 免疫組織学的研究

5-HT₃受容体に対する陽性反応は脊髄後角表層 (Rexed I, II層)に認められた。GABA陽性神経細胞もまた脊髄後角表層 (Rexed I, II, III層)に認められた。GABAと5-HT₃受容体の二重染色をおこなったところ、一部のGABA陽性神経細胞は5-HT₃受容体陽性であった。

以上より脳室内投与されたモルヒネはμ受容体を介して脊髄後角に投射するセロトニン含有神経を活性化する。脊髄後角で放出されたセロトニンは5-HT₃受容体を活性化する。一部の5-HT₃受容体陽性神経は抑制性神経伝達物質であるGABAを含有しており5-HT₃受容体活性化によりGABAを放出する。したがって、脳室内投与されたモルヒネは脊髄内でGABAを放出することにより鎮痛効果を発揮する。

今後の展望

本研究において内因性脊髄抑制機構を介したモルヒネの鎮痛機序が明らかとなった。モルヒネは術後痛などの急性痛に対する強力な鎮痛作用に比べ、ペインクリニックで治療対象となる神経因性疼痛に対しては鎮痛作用が弱いといわれる。動物実験においても、神経因性疼痛モデルラットにおいてはモルヒネの鎮痛作用が減弱すると報告されている。しかしながら、この詳細なメカニズムは明らかではない。今後、本研究結果をふまえて、神経因性疼痛におけるモルヒネの鎮痛作用減弱のメカニズムをこの相互作用の点から解明する。