岐阜大学機関リポジトリ
Gifu University Institutional Repository

タヒキニンの前駆体から見た痛みの伝達機構

メタデータ	言語: Japanese
	出版者:
	公開日: 2008-03-12
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 下中, 浩之
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/163

はしがき

痛みの研究に於て、痛みの生成に関連する種々の物質の存在が示唆され、損傷組織からの化学伝達物質等の合成放出が進むことが示唆されている。これら疼痛関連物質が蓄積され、十分な量に達すると侵害域値を超えて侵害受容部位を刺激する結果となり、ここに疼痛発現の源を求めることが可能となる。最近、これらの神経の末梢終末部位からの substance P(SP) の放出が、外傷性の疼痛性損傷でよくみられる皮膚の紅潮や炎症を引き起こすことが指摘(S. Brimijoin, et al., 1980)され、SPの伝達及び末梢での放出防止が、痛みを制御する際の治療上の有効な手段として注目(R. Gamse, et al., 1980)されている。

D. Reynolds(1969) が中脳中心灰白質を電気刺激することによって、鎮痛効果が出現することを見い出して以来、求心性の疼痛伝達路に於ける疼痛感覚の修飾機構に関する研究が進み、中脳の中心灰白質と背側縫線核を出た下行性疼痛抑制系の impulse が、延髄内側部の大縫線核と大細胞性網様核で中継された後、脊髄の後側索を下行して脊髄後角に達し、侵害受容情報の伝達を抑制する(A.I. Basbaum , H.L. Fields, 1984)ことが明かにされた。 他方、鎮痛作用を媒介する opioid 受容体は、中脳中心灰白質や脊髄後角の浅層部に分布している。 Morphine を初めとする opioids の鎮痛作用は、中脳中心灰白質の opioid 受容体と結合して、下行性疼痛抑制系を賦活する働きと、脊髄後角に直接作用して、侵害受容情報の伝達を抑制する機序によると考えられている。 この様な研究が契機となって、硬膜外鎮痛という morphine 投与法が開発されるに至った。注入された morphine の一部は近傍の動脈系を介して脊髄に達する。しかし、大部分は本来脳脊髄液を静脈系に吸収する 通路であるくも膜顆粒を通ってくも膜下腔内の脳脊髄液に入り脊髄に取り込まれて、最終的には投与された opioids が 脊髄の opioid 受容体と結合して、脊髄後角に於ける侵害受容情報の伝達を遮断する。

内因性 opioid peptides の発見の歴史は、ﾓﾘｽ(1975)が enkephaline の構造決定したことに始まるが、やがて、下垂体から morphine 様物質を抽出する研究が進められ、opioid 受容体と特異的に結合する多くの内因性活性物質が知られる様になった。それらは、何れも polypeptides で、内因性 opioid peptides と総称されるに至った。それに相前後して、沼正作らは、これらの peptides が 3 種類の前駆体ﾀﾝﾊﾟｸ質から成ることを明かにした。即ち、preproopiomeranocortine, preproenkephaline A, 及び、preproenkephaline B がそれである。数多くある opioid peptides の中で、β-endorphine と mechioninenkephaline, 及び、leucineenkephaline が鎮痛作用を呈することが判明した。視床下部弓状核由来の β-endorphine と中脳灰白質由来の enkephaline の鎮痛機構は下行性抑制系を介することが考えられているが、その機序として、下行性鎮痛抑制系を持続的に抑制している GABA 作働性ﾆｭｰﾛﾝ をこれらの内因性 opioids が抑制(脱抑制)することによる。

ところで、痛みに関する研究分野の一つとして痛覚の情報伝達機構の解明が挙げられ、脊髄後角の一次感覚神経から侵害情報伝達系についての研究は、その物質的基礎研究を含めてかなり進展してきた。中でも、最近の分子生物学的検討に於て、上述の内因性 opioid peptides の研究の歴史に負うとこ

はしがき

痛みの研究に於て、痛みの生成に関連する種々の物質の存在が示唆され、損傷組織からの化学伝達物質等の合成放出が進むことが示唆されている。これら疼痛関連物質が蓄積され、十分な量に達すると侵害域値を超えて侵害受容部位を刺激する結果となり、ここに疼痛発現の源を求めることが可能となる。最近、これらの神経の末梢終末部位からの substance P(SP) の放出が、外傷性の疼痛性損傷でよくみられる皮膚の紅潮や炎症を引き起こすことが指摘(S. Brimijoin, et al., 1980)され、SPの伝達及び末梢での放出防止が、痛みを制御する際の治療上の有効な手段として注目(R. Gamse, et al., 1980)されている。

D. Reynolds(1969) が中脳中心灰白質を電気刺激することによって、鎮痛効果が出現することを見い出して以来、求心性の疼痛伝達路に於ける疼痛感覚の修飾機構に関する研究が進み、中脳の中心灰白質と背側縫線核を出た下行性疼痛抑制系の impulse が、延髄内側部の大縫線核と大細胞性網様核で中継された後、脊髄の後側索を下行して脊髄後角に達し、侵害受容情報の伝達を抑制する(A.I. Basbaum , H.L. Fields, 1984)ことが明かにされた。 他方、鎮痛作用を媒介する opioid 受容体は、中脳中心灰白質や脊髄後角の浅層部に分布している。 Morphine を初めとする opioids の鎮痛作用は、中脳中心灰白質の opioid 受容体と結合して、下行性疼痛抑制系を賦活する働きと、脊髄後角に直接作用して、侵害受容情報の伝達を抑制する機序によると考えられている。 この様な研究が契機となって、硬膜外鎮痛という morphine 投与法が開発されるに至った。注入された morphine の一部は近傍の動脈系を介して脊髄に達する。しかし、大部分は本来脳脊髄液を静脈系に吸収する 通路であるくも膜顆粒を通ってくも膜下腔内の脳脊髄液に入り脊髄に取り込まれて、最終的には投与された opioids が 脊髄の opioid 受容体と結合して、脊髄後角に於ける侵害受容情報の伝達を遮断する。

内因性 opioid peptides の発見の歴史は、ﾓﾘｽ(1975)が enkephaline の構造決定したことに始まるが、やがて、下垂体から morphine 様物質を抽出する研究が進められ、opioid 受容体と特異的に結合する多くの内因性活性物質が知られる様になった。それらは、何れも polypeptides で、内因性 opioid peptides と総称されるに至った。それに相前後して、沼正作らは、これらの peptides が 3 種類の前駆体ﾀﾝﾊﾟｸ質から成ることを明かにした。即ち、preproopiomeranocortine, preproenkephaline A, 及び、preproenkephaline B がそれである。数多くある opioid peptides の中で、β-endorphine と mechioninenkephaline, 及び、leucineenkephaline が鎮痛作用を呈することが判明した。視床下部弓状核由来の β-endorphine と中脳灰白質由来の enkephaline の鎮痛機構は下行性抑制系を介することが考えられているが、その機序として、下行性鎮痛抑制系を持続的に抑制している GABA 作働性ﾆｭｰﾛﾝ をこれらの内因性 opioids が抑制(脱抑制)することによる。

ところで、痛みに関する研究分野の一つとして痛覚の情報伝達機構の解明が挙げられ、脊髄後角の一次感覚神経から侵害情報伝達系についての研究は、その物質的基礎研究を含めてかなり進展してきた。中でも、最近の分子生物学的検討に於て、上述の内因性 opioid peptides の研究の歴史に負うとこ

ろが大きく、3種類のSP前駆体の完全なamino酸ｼｰｸｴﾝｽが解明された。即ち、cDNAのnucleotideｼｰｸｴﾝｽから判明したごとく、α-、β-、及び、γ-preprotachykinineがそれである(Nakanishi, 1987)。従来、知られている幾つかの前駆体ﾀﾝﾊﾟｸ質に於て、COOH-末端のamino酸がglycineで、そのglycineはまた、lycineあるいは、arginineを従えている(Maggio,1985)。この様な原理がSP前駆体のamino酸組成に反映している可能性が容易に類推され、事実, Niwaら(1983)は、ｳｼ脳のpreprotachykinineにｺｰﾄﾞされる2つのcDNAのｼｰｸｴﾝｽを明らかにし、この両者の抗原決定基であるSP-glycine(SP-G)とSP-glycene-lysine(SP-G-K)が各々のcDNAにｴﾝｺｰﾄﾞされていることを観察している。そこで、従来SPのCOOH-末端の延長構造を持つSP-GとSP-G-Kに対する抗血清の調整精製を試み、これらの抗体を用いた神経生化学的検討をしてきた(R.M. Kream, 1985)。本報告書では、SP構造の中間部位指向性抗体の免疫化学的特性に関する検討を加えると共に、SP分子の示す予想外の鎮痛作用に関する成績について触れたい。

今回の科学研究費、一般研究(C)による「ﾀﾋｷﾆﾝの前駆体から見た痛みの伝達機構」の研究成果報告書は、上述の概念を基盤として実験を計画し、平成5年度から平成6年度の2年間にわたって行われた成果である。

研究組織

研究代表者 下中浩之 (岐阜大学医学部・助教授)
研究分担者 太田宗一郎 (岐阜大学医学部・ 講師)
野崎正勝 (岐阜大学医学部・助教授)
土肥修司 (岐阜大学医学部・ 教授)

研究経費

平成5年度 1,700千円
平成6年度 400 千円
計 2,100 千円