

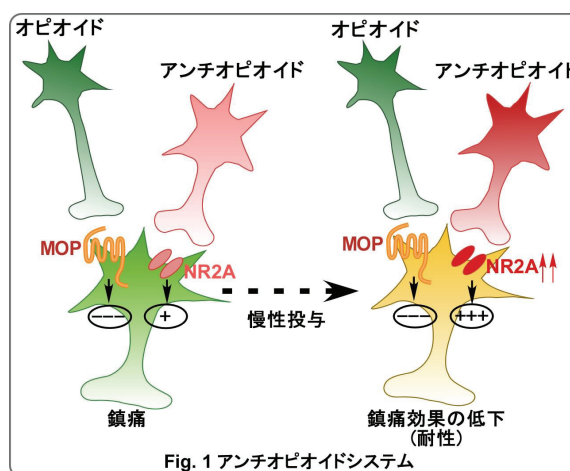
モルヒネ鎮痛耐性・依存形成における分子機構解明 - BDNF-NR2A アンチオピオイドシステムの役割 -

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 生命薬科学専攻

松下 洋輔

【目的】

麻薬性鎮痛薬であるモルヒネは強力な鎮痛作用を持っているものの、長期間の使用により耐性・依存が形成される。当研究室ではこの分子機構としてモルヒネ慢性投与に伴うグルタミン酸-NMDA 受容体 NR2A サブユニットを介したアンチオピオイド機能亢進が関与することを見出している (Fig. 1)。しかしながら、その制御機構についての詳細はわかっていない。本研究ではモルヒネ鎮痛耐性・依存形成の分子機構解明を目的とし、これらの形成に深く関与する BDNF-NR2A アンチオピオイドシステムの役割解明を行った。さらに、このシステムを支えるグリア-神経細胞ネットワークの関与並びに他の NR2A 制御機構について検討を行った。



【結果・考察】

第1章 モルヒネ鎮痛耐性における BDNF-NR2A アンチオピオイドシステムの役割

1. モルヒネ慢性投与により投与 6 日目において、中脳水道周囲灰白質 (PAG) で BDNF 遺伝子・蛋白質の発現上昇が認められた。この BDNF の吸収抗体を 5 日目に脳室内投与すると、6 日目におけるモルヒネ鎮痛耐性形成が抑制された。従って BDNF がモルヒネ鎮痛耐性形成の維持機構に関与している事が明らかになった。
2. BDNF トランスクリプトーム解析の結果、CBP が結合する CRE 配列を有する BDNF の exon I および IV がモルヒネ慢性投与による、特異的な発現上昇が認められた。CBP に結合し CBP と CREB との結合を阻害するクルクミンを用いることで、これらの発現上昇ならびにモルヒネ鎮痛耐性形成が抑制され、モルヒネ鎮痛耐性形成がエピジェネ

ティックスな制御を受けていることが示唆された。また、クルクミンがモルヒネ耐性を減弱する鎮痛補助薬となり得る可能性を見出した。

3. BDNF 吸収抗体およびクルクミンは、モルヒネ慢性投与による NR2A 発現上昇も完全に抑制した。従って、BDNF がモルヒネ耐性形成機構であるアンチオピオイド機能亢進を促進的に制御していることが明らかになった。

4. 新たに確立した *in vivo* エレクトロポレーション法により、m オピオイド受容体 (MOP) 遺伝子を PAG にのみ局所レスキューすることによりモルヒネ鎮痛効果及び耐性形成が確認された。さらに、MOP 遺伝子レスキュー後、モルヒネを慢性投与し蛍光を指標にマイクロダイセクション法により細胞を回収した所、MOP 発現細胞でのみ NR2A 遺伝子が発現上昇することを見出した。従って、モルヒネ鎮痛耐性は、モルヒネ慢性投与に伴う特異的領域における MOP 発現細胞での可塑的アンチオピオイド機能亢進によることが初めて明らかになった。

第2章 アンチオピオイド機構を支えるミクログリアの関与

1. モルヒネ慢性投与 1~2 日目に PAG 領域においてミクログリアの活性化が観察された。ミクログリアの貪食能を利用した Clodronate-liposome やミクログリア阻害剤 ミノサイクリンによりモルヒネ鎮痛耐性が抑制された。またミノサイクリンは耐性時の NR2A および BDNF 蛋白質の発現上昇も抑制した。従って、ミクログリアが BDNF-NR2A アンチオピオイド機能の亢進に関わることが明らかになった。
2. ミノサイクリンはモルヒネ慢性投与初期に投与することで、耐性形成を抑制するが、後期での投与では効果を発揮しなかった。従って、ミクログリアは BDNF と異なり、維持ではなく形成に関わることが示唆された。

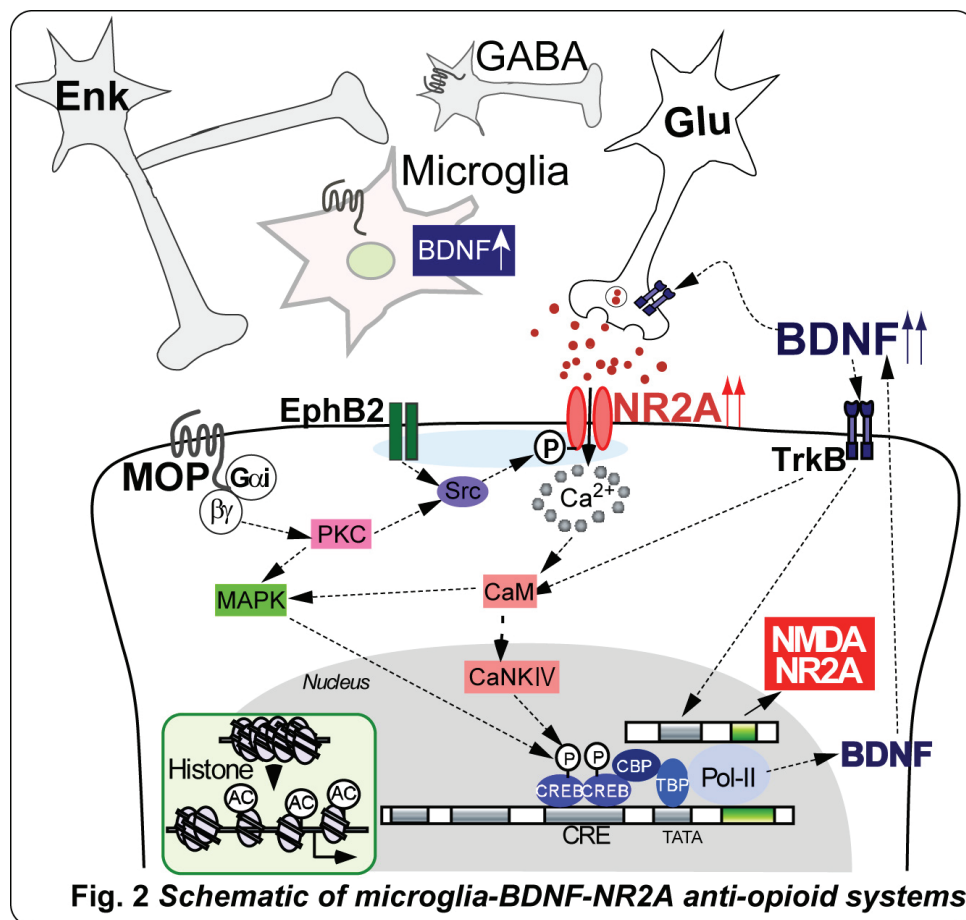
第3章 オピオイドの鎮痛耐性・依存形成と NMDA 受容体相互作用因子 EphB2 の関与

1. モルヒネ慢性適用時に認められる禁断症状 (身体依存) は BDNF 吸収抗体、クルクミン、ミクログリア阻害剤、NMDA 阻害剤により抑制された。従って、モルヒネ慢性投与時の依存形成もまたミクログリアと BDNF を介した NR2A アンチオピオイド神経系の機能亢進が原因であることが示唆された。
2. NMDA 受容体を機能的に制御する EphB2 遺伝子欠損マウスでは野生型マウスで見られるモルヒネ鎮痛耐性・依存形成が顕著に抑制された。従って、EphB2 が生理的条件

下で NR2A アンチオピオイド機構を制御している可能性が示唆された。

【結論】

本研究では、モルヒネ鎮痛耐性・依存形成がグリア細胞機能亢進により形成され、さらに BDNF が NR2A アンチオピオイド機能亢進を誘導し、それを維持することを明らかにした (Fig. 2)。また、EphB2 が NR2A 機能に関わる可能性も見出した。更に、耐性・依存を抑制する鎮痛補助薬候補物質をも見出すことが出来た。本研究で見出された知見が臨床現場におけるよりよいオピオイド治療に繋がることを期待したい。



【基礎となった学術論文】

1. Matsushita Y and Ueda H, Neuroreport, Jan, 7, 20(1): 63-68 (2009).