

機関リポジトリ登録用論文の要約

論文提出者氏名	脳神経科学領域 神経生理学教育研究分野 氏名 小嶋佳輝
<p>(論文題目)</p> <p>Anti-hypersensitive effect of angiotensin (1-7) on streptozotocin-induced diabetic neuropathic pain in mice.</p> <p>マウスにおけるストレプトゾトシン誘発性糖尿病性神経障害性疼痛におけるアンジオテンシン (1-7) の抗痛覚過敏効果</p>	
<p>(内容の要約)</p> <p>【背景・目的】</p> <p>糖尿病性神経障害は、糖尿病患者の約 50%に引き起こされる発症頻度の高い合併症であり、そのうち 50-60%の患者が神経障害性疼痛を経験する。神経障害性疼痛は、神経損傷や神経の機能異常により誘発される疼痛で、刺激に依存しない自発痛、痛覚過敏およびアロディニア（通常痛みを感じない軽微な刺激により誘発される痛み）などの症状が特徴である。この発生機序は複雑なために現存の治療薬では奏功しないことが多く、これまでと異なる作用機序を持つ新しい鎮痛薬が求められている。</p> <p>我々はこれまでに、マウスの脊髄クモ膜下腔内 (i.t.) に投与された angiotensin (Ang) II が AT1 受容体を介した p38 MAPK のリン酸化に起因して疼痛行動を誘発することなどを報告している。さらに、近年では streptozotocin (STZ) 誘発性 1 型糖尿病モデルマウスを用いた検討において、脊髄内 Ang 変換酵素 (ACE) の活性上昇に起因した Ang II の増加とそれに伴う p38 MAPK のリン酸化が神経障害性疼痛の形成に寄与していることを明らかにした。これらの知見は、脊髄内 Ang 系が神経障害性疼痛の治療標的になる可能性を示唆するものである。一方、Ang (1-7) は ACE2 により Ang II から代謝されるペプチドであるが、Mas 受容体に作用することで Ang II の AT1 受容体を介した生理作用とは拮抗することが明らかにされている。さらに、Ang (1-7) は脊髄後角に発現している Mas 受容体を介し、p38 MAPK のリン酸化を抑制することで Ang II 誘発性疼痛関連行動を抑制することが明らかになっている。本研究では、未だ明らかになっていない糖尿病性神経障害性疼痛に対する Ang (1-7) の有効性を明らかにするため、STZ 誘発性 1 型糖尿病モデルマウスを用いた検討を行った。</p> <p>【方法】</p> <p>ddY 系雄性マウスの尾静脈内に STZ (200 mg/kg) を単回投与することで 1 型糖尿病モデルマウスを作製した。疼痛閾値は、接触性痛覚過敏および熱性痛覚過敏を指標に、それぞれ von Frey 試験および Plantar 試験を用いて測定した。STZ マウス脊髄後角における ACE2、Mas 受容体、p38 MAPK、ERK1/2 および JNK の発現量変化をウェスタンブロット法により測定した。</p> <p>【結果】</p> <p>STZ 投与後 14 日目において疼痛閾値の変化を von Frey 試験および Plantar 試験によ</p>	

り検討したところ、STZ マウスでは対照群と比較して有意な疼痛閾値の低下、すなわち接触性痛覚過敏および熱性痛覚過敏が認められた。これら痛覚過敏に対する Ang (1-7) の有効性を検討するため Ang (1-7) を i.t.投与すると、対照群には影響を与えない用量において抗痛覚過敏効果を示した。また、Ang (1-7) による鎮痛効果は Mas 受容体遮断薬である A779 により消失された。加えて、STZ マウスの脊髄後角ではリン酸化 p38 MAPK、ERK1/2 および JNK の発現量が増加していたが、そのうち p38 MAPK のリン酸化のみ Ang (1-7) i.t.投与により抑制されることが明らかになった。さらに、ウエスタンブロット法を用いたタンパク発現解析により、STZ マウスでは ACE2 および Mas 受容体の発現量減少が認められた。また、STZ マウスでは対照群と比較して ACE2 活性が約 20%低下していることが明らかになった。

【考察】

以前の研究により、STZ マウスの脊髄後角において、ACE/Ang II/AT1 受容体系の活性化とそれに伴う p38 MAPK のリン酸化が神経障害性疼痛の発症に関与していることを明らかにしている。本研究ではさらに、ACE2 および Mas 受容体の発現量減少に加えて、ACE2 活性の低下を STZ マウスの脊髄後角内で確認した。これらの結果から、STZ マウスでは脊髄後角における ACE/Ang II/AT1 受容体系と ACE2/Ang (1-7)/Mas 受容体系のバランスの破綻が神経障害性疼痛の形成・維持に関与する可能性が考えられる。さらに、i.t.投与された Ang (1-7) は ACE2/Ang (1-7)/Mas 受容体系の活性化およびリン酸化 p38 MAPK を抑制することにより神経障害性疼痛を減弱させる可能性が示唆された。