

リゾホスファチジン酸を介する慢性疼痛の形成と維持機構について

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科創薬薬理学研究室

植田弘師

急性の痛みは生体警告機構としての役割を有するが、慢性の痛みはそれ自身、病気としての性質を有するので適切な治療を必要とする。急性痛としての性質を有する炎症性疼痛をはじめ、多くの慢性痛は痛みの悪循環を形成しているため、長期の痛みは新たな異なる痛みを生ずることにつながる。これは痛みの「記憶」につながり、痛みの仕組みがより複雑化する。このような事実を考慮したときにも早期の疼痛治療は臨床の大きな課題であると考えられている。しかし多くの場合、慢性痛に対する治療は確立されておらず、有効な治療薬の種類も限られている。慢性痛の仕組みや、現在利用できる鎮痛薬の作用機構を知ることは、慢性痛を複雑化する「記憶機構」を回避、減弱することに役立つと期待される。私たちの研究は慢性疼痛機構解明における重要な要因として、初発性原因機構について責任分子リゾホスファチジン酸(LPA)の働きを解明することを目的としている。具体的には、神経障害による非日常的な強度な痛み刺激が脊髄において LPA を産生し、その一部が後根神経に対し逆行性シグナルとして働き脱髄、続いてスプライティングを誘発するなどして、非侵害性線維と侵害性線維の混線、脊髄神経への誤入力につながり、アロディニアが生ずると考えられる。併せて後根神経節においてカルシウムチャンネルの異常発現増加による疼痛伝達亢進となり、さらに LPA 産生増強につながる。脊髄において、LPA はグリア細胞活性化を介してさらに LPA 産生を増幅させる。このように LPA 産生は様々な形でフィードフォワード性の増幅機構を利用していることが明らかになった。さらには最近 LPA の関与が初発機構のみならず、維持機構にも関与すること、他の種類の慢性疼痛にも広く関与する事が明らかになってきた。本講演ではこうした LPA の慢性疼痛形成・維持に関する最新の知見をご紹介します予定である。