



## S 体ケタミンの神経障害性疼痛に対する鎮痛作用における新たな標的分子を特定 ～BK チャネルの抑制作用を指標とした新規鎮痛薬開発へ期待～

### 概要

歯学研究院の中西 博教授らの研究グループは、神経障害に伴って脊髄ミクログリア(※注1)で活性化する高コンダクタンス Ca<sup>2+</sup>活性型 K<sup>+</sup>チャネル(BK チャネル) (※注2)が、鎮痛薬として利用されている「ケタミン」のうち S 体ケタミン(※後述)が神経障害性疼痛(※注3)に対して鎮痛作用する際の、新たな標的分子であることを発見しました。これらの知見は、S 体ケタミンの鎮痛作用部位として脊髄ミクログリアの BK チャネルを新たに加えるとともに、ミクログリア BK チャネルが神経障害性疼痛に対する治療薬開発における新たな標的分子となることを提示するものと考えられます。

今回の研究結果は、2011年11月30日12:00(米国東部時間)に Journal of Neuroscience にオンライン掲載されます。

### 背景

ケタミンはモルヒネも効かない難治性慢性疼痛の神経障害性疼痛に対しても有効で、鎮痛薬として臨床使用されています。ケタミンは光学異性体(※注4)である S 体と R 体が等量混在するラセミ体(※注5)として臨床使用されていますが、幻覚等の強い副作用のため麻薬指定されています。副作用の原因として R 体によるシグマ受容体への結合が考えられていますが、S 体にはそのような作用は認められません。

さらに中西教授の研究グループでは S 体は R 体と比較して、マウスの神経障害性疼痛モデルにおいて鎮痛作用は 4 倍程度強く、ケタミンの主な鎮痛作用機序と考えられている中枢ニューロンにおける Nメチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) (※注6)受容体に対する抑制作用は 2 倍程度強いことを明らかにしています。このことから S 体の鎮痛作用の優位性は中枢ニューロンにおける NMDA 受容体抑制作用の優位性だけでは説明できていませんでした。

### 内容

このような背景から、神経障害性疼痛の発症において重要な役割を果たすことが知られている脊髄ミクログリアに着目し、S 体ケタミンの新たな標的分子の探索を行いました。マウスの L4 脊髄神経切断により神経障害疼痛モデルを作成し、S 体ケタミンの脊髄ミクログリアに対する作用の解析を行いました。その結果、S 体ケタミンは、神経切断により誘導されるミクログリアの脊髄後角への集積を有意に抑制することが明らかとなりました。

さらに<図 1>に示すように脊髄後角のミクログリアよりパッチクランプ法(※注7)により、細胞膜を流れる電流を測定し、記録を行った結果、通常は記録されない Ca<sup>2+</sup>活性型 K<sup>+</sup>チャネルを介した外向き電流が記録されました。この電流は特にカリブドトキシン(※BK チャネル抑制剤)ならびに低濃度 TEA(※K<sup>+</sup>チャネル抑制剤)で抑制され、アパミン(別種の Ca<sup>2+</sup>活性型 K<sup>+</sup>チャネルである SK チャネルの抑制剤)では抑制されないことから Ca<sup>2+</sup>活性型 K<sup>+</sup>チャネルの一種である BK チャネルを介した BK 電流と考えられます。S 体ケタミンは BK 電流に対して強い抑制効果を示しました。

また、培養ミクログリアにおいて NS1619 (BK チャネル活性化剤)により誘発される BK 電流に対し、S 体は R 体およびラセミ体に比べ 2 倍程度強い抑制作用を示しました。また、カリブドトキシンの髄腔内投与により神経切断に伴う神経障害疼痛が抑制されることが認められました。さらに、NS1619 の髄腔内投与により疼痛閾値(※注8)の低下が認められ、この疼痛閾値の低下は S 体ケタミンにより有意に抑制されました。

これらの結果より、<図 2>に示すように、S 体は中枢ニューロンにおける NMDA 受容体抑制作用の優位性に加え、脊髄ミクログリアの BK チャネルの抑制作用の優位性により強力な鎮痛作用を示すことが明らかとなりました。

疼痛要因→脊髄後角へミクログリア集積→BK チャネル活性化→BK 電流→疼痛閾値低下→疼痛悪化等  
↑ S 体ケタミンが作用。抑制

## ■ 効 果・今後の展開

本研究は、高コンダクタンス  $\text{Ca}^{2+}$  活性型  $\text{K}^{+}$  チャンネル (BK チャンネル) が S 体ケタミンの神経障害性疼痛に対する鎮痛作用の新たな標的分子であることを初めて明らかにしたもので、純粋な S 体ケタミンは神経障害性疼痛治療において極めて有効であることを示すものです。さらに、脊髄ミクログリアの BK チャンネルが神経障害性疼痛に対する治療薬開発における新たな標的分子となることを提示するものです。今後、S 体ケタミンの脊髄ミクログリアに対する作用についての全容解明を目指すとともに、ミクログリア BK チャンネルの抑制作用を指標とした新規鎮痛薬のスクリーニングを行う予定です。

### <用語解説>

- 1 【ミクログリア】 中枢神経中のグリア細胞の一種。脳脊髄に存在し、脳内免疫機能を担っている
- 2 【コンダクタンス】 回路における電流の流れやすさを表す量  
【チャンネル】 生体の物質輸送で、生体膜にあって、物質を能動的に通過させる通路。  
【 $\text{Ca}^{2+}$  活性型  $\text{K}^{+}$  チャンネル】 細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度に応答する  $\text{K}^{+}$  チャンネル。細胞内のカルシウム濃度上昇に伴って開口し、カリウムイオン ( $\text{K}^{+}$ ) が流出することで、電位差を元に戻す。
- 3 【神経障害性疼痛】 神経系における損傷または機能障害によって起こる痛み
- 4 【光学異性体】 互いに鏡像関係にあり、等価でない分子。ほとんどの物性や反応性は同じであるが、性質を及ぼす気質が光学活性化化合物の場合に限り、反応に違いが見られる。
- 5 【ラセミ体】 同じ量の光学異性体からなる、旋光性のない物質。
- 6 【NMDA 受容体】 グルタミン酸受容体の一種で、脊髄における痛みの伝達に関与する。
- 7 【パッチクランプ】 細胞膜を流れる電流を測定する電気生理学的な解析手法
- 8 【閾値】 ある因子が生体に反応を引き起こす最小値。疼痛閾値が低下すると、弱い痛みも強い痛みとして感じるようになる。

### <本研究について>

本研究の一部は、独立行政法人科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業チーム型研究 (CREST) : 「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出」 研究領域 (研究総括: 宮坂昌之 大阪大学大学院医学研究科 教授) における研究課題「脳内免疫担当細胞ミクログリアを主軸とする慢性難治性疼痛発症メカニズムの解明」(研究代表者: 井上和秀、研究期間: 2011 年度~2015 年度) の支援を受けて行われたものです。

#### 【お問い合わせ】

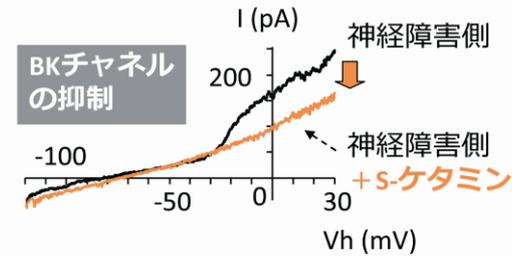
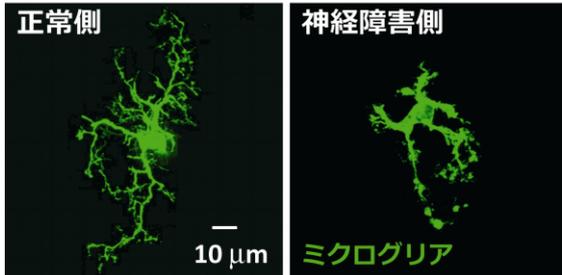
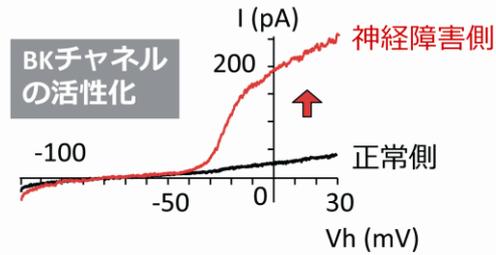
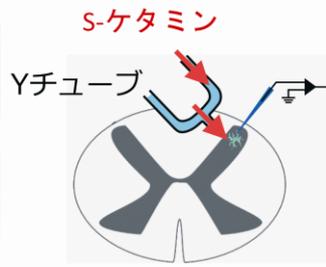
歯学研究院 教授 中西 博  
電話: 092-642-6413  
FAX: 092-642-6215  
Mail: nakan@dent.kyushu-u.ac.jp

九州大学は2011年に100周年を迎えました



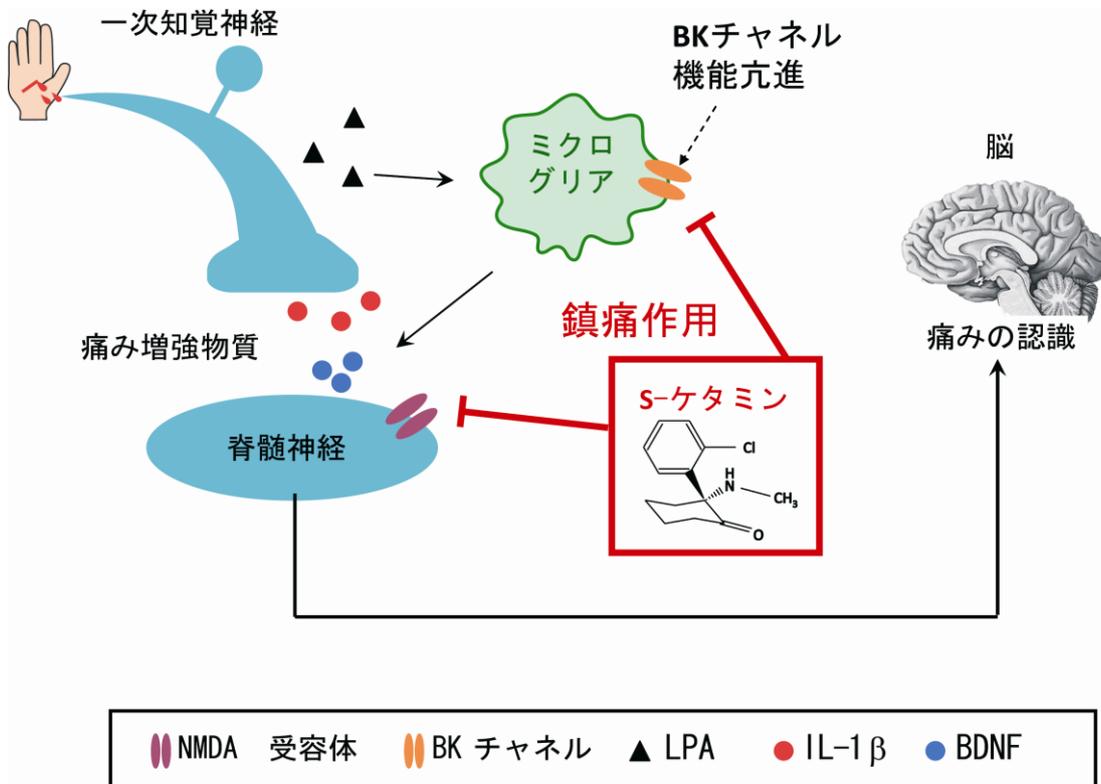
KYUSHU UNIVERSITY 100th 2011  
知の世紀を拓く

## ミクログリアからのパッチクランプ



<図 1> 脊髄神経切断に伴う脊髄ミクログリアにおける  $\text{Ca}^{2+}$  活性化型  $\text{K}^+$  チャンネル (BK チャンネル) の活性化ならびに S 体ケタミンによる抑制

脊髄ミクログリアの機能を直接測定するため、GFP (緑色蛍光タンパク質) により光るミクログリアを持つマウス (Iba1-EGFP マウス) を使用し、パッチクランプ法を用いて脊髄スライス標本内のミクログリアの電気活動を測定しました (左上図)。その結果、疼痛時の脊髄ミクログリアは活性化型の形態に変化しており (左下図)、 $\text{Ca}^{2+}$  活性化型  $\text{K}^+$  チャンネル (BK チャンネル) と呼ばれる  $\text{K}^+$  チャンネルの活性化が生じていることが明らかとなりました (右上図)。さらに、S 体ケタミンはこの BK チャンネルを介した電流を強力に抑制することが明らかとなりました (右下図)。



<図 2> S 体ケタミンの作用部位

今回の研究結果より S 体ケタミンは中枢ニューロンにおける NMDA 受容体抑制作用の優位性に加え、脊髄ミクログリアの BK チャンネルの抑制作用の優位性により強力な鎮痛作用を示すと考えられます。