

CRLJ動物 文献集

【鎮痛分野】



2005 年度版

日本チャールス・リバー(株)

<http://www.crj.co.jp/>

Eur J Pharmacol. 507(1-3):29-34(2005).	A tachykinin NK1 receptor antagonist attenuates the 4β-phorbol-12-myristate-13-acetate-induced nociceptive behaviour in the rat (背髄のtachykinin NK1受容体は末梢の炎症性疼痛誘導に関与)	CD(SD), 雄、150-200g、CRJ	無	PMMAを右足趾皮下投与 formalinモデル、ホルマリンを足趾皮下投与	Licking, flinching をスコア化して痛みを評価。PMMA投与量依存的に侵害スコアが10-20分で上昇開始120分継続投与部位の腫脹、紅斑、顆粒球の増加、ホルマリ:2相性を呈す、2回目のピクチャーは10-30分でみられる。PMMAは末梢の炎症進行に伴う継続的に亢進する侵害受容反応を誘導する。	侵害スコアの経時推移(120分)、足趾皮膚の病理組織像	* M. Tsuchiya and M. Yamamoto Pfizer Japan Inc.,	4beta-phorbol-12-myristate-13-acetate(PMA)
Eur J Pharmacol. 507(1-3):87-98(2005).	Broad analgesic profile of buprenorphine in rodent models of acute and chronic pain (buprenorphineは神経因性疼痛を含む急性や慢性疼痛に効果あり)	CD(SD), 雄、133-178g、NMRIマウス、雄、20-35g CRL	無	Formalinを足趾皮下投与、Bennetモデル(慢性の狭窄障害による神経因性疼痛)、Chungモデル(SNLモデル)、streptozotoin モデル(糖尿病誘発神経因性疼痛)、vincristine モデル(cold プローテソリン)、マスタートオイル誘発内臓自発痛モデル(オイルを直腸投与による急性大腸炎発症)。	各種疼痛測定法による効果 tail flick スコアでのモルヒネとの比較 von Frey	◎各種疼痛測定法及び測定法が詳細に明記されている buprenorphine:オピオイド系鎮痛剤。重篤な疼痛を緩和する writhing 法:phenylquinoneをip投与後の writhing 行動(伸び、足を内側に曲げる、腹部収縮など)の回数測定 糖尿病性疼痛:STZ投与1週間後糖尿病(血糖値17mM以上)発症と診断、糖尿病発症3及び4週間目で疼痛状態が最高になり安定している。先端が丸く円錐形状のフックで右足趾を圧迫し足を引く時間を、過剰な動き反応の測定	T.Christoph and E. Friderichs、Grunenthal GmbH Germany	◎各種疼痛測定法及び測定法が詳細に明記されている buprenorphine:オピオイド系鎮痛剤。重篤な疼痛を緩和する writhing 法:phenylquinoneをip投与後の writhing 行動(伸び、足を内側に曲げる、腹部収縮など)の回数測定 糖尿病性疼痛:STZ投与1週間後糖尿病(血糖値17mM以上)発症と診断、糖尿病発症3及び4週間目で疼痛状態が最高になり安定している。先端が丸く円錐形状のフックで右足趾を圧迫し足を引く時間を、過剰な動き反応の測定
Eur J Pharmacol. 508(1-3):239-47(2005).	Prevention of progressive joint destruction in adjuvant induced arthritis in rats by a novel matrix metalloproteinase inhibitor, FR217840 (アゾホリド、関節炎の進行を抑制)	Lewis, 雄、7W、CRJ	無	adjuvant(Mycobacterium tuberculosis)を足趾皮下投与	足の体積、左右腫の骨破壊及び関節腔の広さを測定。FR217840は関節破壊抑制能が高く、リウマチ治療薬への利用可	血清pyridinoline量、破骨細胞数、関節の病理組織像 足の体積、左右腫の骨破壊及び関節腔の広さ、足腫のX線写真	* T.Ishikawa and S. Mutoh アジハラ薬品、	痛みデータなし
Eur J Pharmacol. 509(1):43-8.(2005)	ABT-594(a nicotinic acetylcholine agonist): anti-allodynia in a rat chemotherapy-induced pain model (ABT-594は中枢において強力に、末梢ではnicotinic acetylcholine受容体介して部分的に抗アロピニア作用を呈す)	CD(SD), 雄、250-350g、CRL	無	Chemotherapy-induced neuropathic pain モデル。低用量のvincristineを継続的に投与することにより、機械的アロピニアを誘発	薬剤は脳室内投与(i.c.v.)、微小透析ポンプ挿入、von Frey monofilaments を用いて allodynia を測定。アロピニアはABT-594のip投与で抑制され、このアロピニア作用は、ナロキソンip投与で抑制されず、mecamylamineで完全に遮断され、Chlorisondamineのip投与では部分的に遮断、icv投与では完全に遮断された。	ABT-594のip投与によるアロピニア作用の用量別時間推移(120分) 拮抗剤投与時の抗アロピニア作用	J. J. Lynch III and P. Honore Abbot Laboratories,	ABT-594: 神経のnicotinic acetylcholine 受容体を活性化
Eur J Pharmacol. 513(3):229-35(2005).	Effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, on the pathophysiology of adjuvant arthritis in rat (celecoxibの副作用の低い関節炎治療剤としての有用性)	Lewis, 雄、195-240g、CRJ	無	adjuvant(Mycobacterium butyricum)を左足趾へ投与し関節炎の誘発	Joint mobility, vocalization frequency を測定。Celecoxib投与で用量依存的に啼鳴頻度が減少、血清炎症ホルモン(タムタも減少、loxoprofen)に比し、胃損傷率、関節破壊、関節腫脹が低く、関節の動きは高い	右足趾体積測定、右腫関節を動かした時の啼鳴頻度 血清PGE2、α1-acid glycoprotein、関節の動きの程度、X線写真、薬剤経口投与による胃潰瘍発症率	* M. Noguchi and M. Sasamata 山之内製薬	◎アゾホリド、関節炎の痛みの測定と他の血液成分量データあり

<p>Eur J Pharmacol. 514(1):61-7(2005).</p>	<p>Hyperalgesia in non-obese diabetic(NOD) mice: A role for the inducible bradykinin B1 receptor (非肥満糖尿病マウスの痛覚過敏はブランクニンB1受容体を介す)</p>	<p>NOD(non-obese diabetic) mice、CD-1♀ mice、CRL、4-32w</p>	<p>無</p>	<p>NODモデル</p>	<p>Hot plate test, tail immersion pain test(52±1°C)を用いて痛みを測定。①痛覚過敏の成立過程、②痛覚過敏が安定し最高に達している24-32週令マウスへブランクニンB1受容体作動薬又は拮抗剤をIP投与、③薬剤を2回/日、7日間投与(長期)処理マウスの痛覚過敏反応測定 NODは8週令から痛覚過敏を呈し16-20週令で最高に達す。糖尿病発症率は16週令で40%、24週令で73%、作動薬投与で痛覚過敏が増加し、拮抗剤投与で減少。</p>	<p>血糖値推移(34週間)、痛覚過敏スコアと糖尿病成立過程、薬剤投与後の痛覚過敏スコア</p>	<p>B. H. Gabra, P. Sirois, School of Med., Univ. Sherbrooke, Canada</p>	<p>◎NODモデルでの痛覚過敏研究としては初めて STZ誘導糖尿病(I型糖尿病)ではブランクニン受容体が誘導される。 自然発症自己免疫性糖尿病マウス(NOD)は人のI型糖尿病と類似の長期の炎症過程をたどる。NODマウスを用いて糖尿病発症および痛覚過敏への年齢的要素、糖尿病進行過程でのブランクニンB1受容体と受容体活性化を検討。</p> <p>マウスの4週令から32週令を観察、血糖値が20mmole以上を糖尿病とした。ブランクニン受容体作動薬の短期および長期投与による痛覚過敏の発症をホットプレート時には尾浸透テストで評価し、経時的に痛覚過敏を示し、8週目より16から24週目を過ぎても痛覚過敏を呈した。糖尿病発症率は16週目で40%、24週目で73%、作動薬の投与で痛覚過敏が顕著に上昇、拮抗剤の投与で糖尿病では無い同腹のマウスと同様程度に痛覚過敏閾値が改善された。 NOD(自然発症I型糖尿病マウス)での痛覚過敏発症マウスでのブランクニンB1受容体を介した高血糖の成立、ブランクニン受容体拮抗剤による糖尿病性神経因性疼痛治療として</p>
<p>J Neurosci. 25(2):384-394(2005)</p>	<p>Roles for pain modulatory cells during micturition and continence (排尿開始及び停止に関与する痛覚調整細胞の役割)</p>	<p>SD、雄、250-500g、CRP</p>	<p>無</p>	<p>足跡熱刺激(32-56°C)により排尿開始、排尿により熱刺激回避が抑制、</p>	<p>Randall selitto 法を用いて痛みの測定を行っている。 使用薬物:epinephrine, CTPOMe、eV1-2、U73122、U43343、1-butanol、2-butanol 疼痛誘発物質投与後、各被験薬投与による疼痛回避閾値を測定 DRG神経を摘出し、in vitroでのEpacによる疼痛神経伝達系活性を測定 DRG神経のin vitro試験ではcAMPからPKCεへの伝達はPKA経路ではなく、Epac経路である。EpacはホスホリラーゼC(PLC)やPLDをupstreamする。疼痛マウスではcAMPはEpac/PLC/PLD及びPKCεを介して機械圧刺激痛覚過敏を誘発、</p>	<p>熱刺激と排尿動態、DRG神経のin vitroでのPKCε translocation、疼痛回避閾値、</p>	<p>M. A. Baez and P. Mason Univ. Chicago,</p>	<p>CTPOMe:Epac特異性因子因子であるcAMP類似体: PKA関与とEpac関与の違いを見るための化合物 PKCε:protein kinase Cのε異性体 急性及び慢性炎症性疼痛と同様神経因性疼痛 (糖尿病、アルコール中毒及び癌治療)マウスでの機械圧刺激の重要な第二伝達系と考えられている Epac:cAMP活性化ブランクニン受容体因子</p>
<p>J Neurosci. 25(26):6119-26(2005)</p>	<p>Epac mediates a cAMP-to-PKC signaling in inflammatory pain: An isolectin B4(+)-neuron-specific mechanism (炎症性疼痛のcAMP-PKC伝達系におけるEpacの関与のメカニズム)</p>	<p>SD、雄、200-300g、CRP</p>	<p>無</p>	<p>エネフィン或いはOPTOMe投与による疼痛過敏の誘導</p>	<p>DRG神経を摘出し、in vitroでのEpacによる疼痛神経伝達系活性を測定 DRG神経のin vitro試験ではcAMPからPKCεへの伝達はPKA経路ではなく、Epac経路である。EpacはホスホリラーゼC(PLC)やPLDをupstreamする。疼痛マウスではcAMPはEpac/PLC/PLD及びPKCεを介して機械圧刺激痛覚過敏を誘発、</p>	<p>DRG神経のin vitroでのPKCε translocation、疼痛回避閾値、</p>	<p>T. B. Hucho, and J. D. Levine National Inst. Health Pain Cent., Univ. Calif.,</p>	<p>CTPOMe:Epac特異性因子因子であるcAMP類似体: PKA関与とEpac関与の違いを見るための化合物 PKCε:protein kinase Cのε異性体 急性及び慢性炎症性疼痛と同様神経因性疼痛 (糖尿病、アルコール中毒及び癌治療)マウスでの機械圧刺激の重要な第二伝達系と考えられている Epac:cAMP活性化ブランクニン受容体因子</p>

J Neurosci. 25(3):758-67(2005)	Neurotrophin-3 suppresses thermal hyperalgesia associates with neuropathic pain and attenuates transient receptor potential vanilloid receptor-1 expression in adult sensory neurons (NGFはTRPV1表現系を介して炎症性熱刺激痛覚過敏を発生するが、NT-3により抑制される)	Wistar, 雄、250-300g、CRL	無	CCI処理後NT-3を髄腔内注入、Thermal(Hargreaves Plantar test: radiant heat), von Frey filament などをを用いて痛みの測定を行っている。CCI処理により中脳神経でTRPV-1出現(mRNAや蛋白量増加(~58%)、NT-3投与で減少(~26%)、NT-3投与中止で痛覚過敏にもとる。	CCI及びNT-3投与時の各逃避閾値と経時変化、DRG神経切片におけるTRPV1出現度、	T. D. Wilson-Gerwing and V.M.K.Verge Univ., Saskatchewan, Canada	NGF:nerve growth factor: 神経成長因子 CCIモデル: 熱刺激痛覚過敏(A)と機械圧的刺 激痛覚過敏(B)の両方を発症 NT-3:neurotrophin-3: NGF受容体出現を制限、神経の侵害 受容体型に關与 (A)は抑制、(B)へは効果無 (A)はカサイン受容体(通過点パニコイ ト受容体-1,TRPV-1)の 出現と活性化が必須条件 (A)逃避閾値:障害部位潜時/無処理 部位潜時 (B)逃避閾値:障害部位逃避値/無処 理部位平均値 (C)逃避閾値:障害部位逃避するサイズの7/5 5回試技中4回逃避するサイズの5分、コト モルのグラム数を逃避値と する、試技と試技の間は5分、コト モルはCCI処理5日前に測定
J Neurochem 93:584-594(2005)	Direct evidence for the involvement of brain-derived neurotrophic factor in the development of a neuropathic pain-like state in mice (神経因性疼痛におけるBDNFの関与)	CD-1, 雄、250-300g、CRL	有、BDNF(+/-)ノックアウト [BDNF(+/-)knockout] マウス	部分的に右側の坐骨神経を強く結紮Ligation (Seitzer法)	足底熱刺激法、von Frey 法、hot-plate 法、tail-flick 法を用いて痛みを測定 ノックアウトを用いて神経結紮性神経障害を作成、神経因性疼痛の発症度、及びTrkB受容体キメラ蛋白の反復投与による坐骨神経内の内因性BDNFの動態を測定。 ノックアウトは減少しTrkB/Fc結紮前及び後7日間 の連続投与で改善、反対側は変化なし。 接触性刺激に対しても同様な反応を呈 す。	* Y. Yajima and T. Suzuki Hoshi Univ.,	BDNF:brain-derived neurotrophic factor
Neuropharmacology 48:134-50(2005)	RGS-Rz and RGS9-2 proteins control mu-opioid receptor desensitization in CNS: the role of activated Gαz subunits (中枢神経系ではmuオピオイド作 動薬の2回連続投与で受容体 の脱感受性がおこり、3回目の 投与では一回目の鎮痛効果の	CD-1, 雄、22-25g、CR	無	warm water(52) tail-flick test	μ-オピオイド受容体作用の経時変化を測定、μ-受容体でのオピオイド活性へのGz及びGi2蛋白の関与を評価。 μ-受容体脱感受作はモルヒネの単回或いは連続投与で促進、Gi2蛋白投与やRGS9-2機能低下は連続投与で抑制し、急性耐性を抑制した。	P. S-Blazques and J. Garzon Neuropharmacol., Cajal Inst.	μ-オピオイド受容体作用の経時変化 μ-オピオイド受容体作用の経時変化を測定、μ-受容体でのオピオイド活性へのGz及びGi2蛋白の関与を評価。 μ-受容体脱感受作はモルヒネの単回或いは連続投与で促進、Gi2蛋白投与やRGS9-2機能低下は連続投与で抑制し、急性耐性を抑制した。
Neuropharmacology 48:325-32(2005)	mGlu and NMDA receptor contributions to capsaicin-induced thermal and mechanical hypersensitivity (mGlu受容体は機械圧刺激痛覚70%の発症には關与せず、iGluRsは熱刺激痛覚過敏に關与する)	LEW雄、250-400g、CR Canada	無	カサインを後足趾に皮下投与、機械圧刺激痛テストには30μg/10μL、熱刺激痛テストには30μg/50μL	カサイン投与前に各mGlu受容体作用薬或いは受容体サファイド拮抗剤を髄腔内投与し疼痛テストにより鎮痛効果測定: von Freyテスト、47°Cのお湯に動物の足をつけ、跳ね除けるまでの反応潜時を測定 カサイン投与後15分で痛覚過敏が発現、作用薬及び受容体サファイド拮抗剤は用量依存的に回避閾値を5~7倍(機械圧刺激)、0~2倍(熱刺激)増加させ、NMDA受容体拮抗剤MK-801は回避閾値を3~6倍増加させた。	A.C.Soliman, and T.J. Coderre Dept. Neurology & Neurosurgery, and Dept. Psychology, McGill Univ., Quebec,	各薬剤投与による回避閾値(反痛テストでの回避閾値(反痛テスト)、投与前後のrotarod テストでの反応値

Neuroscience, 132(4) 905-916(2005)	Imbalance between the expression of NK1 and GABAB receptors in nociceptive spinal neurons during secondary hyperalgesia: A C-Fos study in the monoarthritic rat (CFA性関節炎のII相目の痛覚過敏発生の解析)	Wis, 200-250g, 雄 (CRL)	無	炎症性疼痛: CFAを左後肢脛足根の関節腔内へ投与 疼痛評価法: 機械性刺激(von Frey filaments)に接触への行動一退行回避、後肢flinching(閾値g)	CFA誘導関節炎のII相目痛覚過敏におけるNK1とGABAB受容体表現の測定、免疫染色法によるNK1, GABAB, Fos表現測定では炎症肢根部位を鉗子にて8回ピンチし機械性刺激を与えた。 Lamina 1神経でのSPとGABAにより調整されている興奮系と抑制系作用間のインバランスより、侵害受容の伝達が上昇しII相目痛覚過敏	von Frey filamentsによる回避閾値、免疫染色法によるFos, NK1-r, GABAB-r表現神経数、神経部位別(T13-L1, L2-L3, L4-L5) Fos(+)神経数及び表現率	A.R. Castro, M. Pinto, D. Lima, I. Tavares Ins. Histology and Embryology, Univ. Porto, Portugal	◎CFA性関節炎モデル作成と疼痛評価が詳細記載(動物取扱法、実験計画、関節炎部位の映像など)
Pain, 114(3) 482-90(2005)	Spinal 5-HT1a receptors differentially influence nociceptive processing according to the nature of the noxious stimulus in rats: effect of WAY-100635 on the antinociceptive activities of paracetamol, venlafaxine and 5-HT (痛みの原因によりセロトニン受容体の反応が異なる)	CD(SD), 雄 200-220g, CRL	無	セロトニンに關与する薬物を髄腔内投与	Formalin test, biting/licking行動、各種5-HT誘導体の5-HTA受容体亢進作用を本アルファストやPaw pressure testにより測定、外からの刺激の程度より身体内状態により、5-HTA受容体の反応が、侵害受容に対し亢進にも抑制にもなる。	biting/lickingスコア、啼鳴反応	J. Bonnefont and A. Eschaller Faculte de Medecine, France	
Pain, 114(1-2) 221-30(2005)	Change of dorsal horn neurochemistry in a mouse model of neuropathic cancer pain (癌性疼痛モデルにおけるdorsal hornの神経化学的変化) CRJ動物の癌性疼痛モデルとして有用文献	BALB (CRJ), 雄、25-30g,	無	大腿骨上部の突起の坐骨神経に近い部分の筋肉に、がん細胞(Meth-A sarcoma)を投与、癌細胞塊が神経を圧迫	足蹠lifting(疼痛時の行動)は18日目まで最大、筋収縮力の喪失による運動麻痺によりその後減退、thermal (radiant heat) and mechanical (von Frey hairs)スコアが顕著に増加、坐骨神経損傷は25日目までさらに悪化、c-Fos(+)細胞数は表層及び深層で顕著に増加、lifting行動が減少した25日目でも数は増加、Substance P及び遺伝子関連ペプチドは18日目では減少、DynAは25日間を通して上昇、このモデルは坐骨神経損傷悪化、熱又は機械刺激への感受性低下の様相を有す。dorsal horn中のDynAの上昇とc-Fos(+)細胞数増加は対応しており、DynAの放出がこのモデルの疼痛に關	足蹠lifting時間の推移(25日間)、18日目の癌細胞塊と切断された神経の免疫染色像、免疫化学物質(G-r-Fos, Substance P, CGRP, Dynorphin A)測定	* M. Shimoyama, and N. Shimoyama 千葉大、大学院、国立癌センター	◎ガン性疼痛モデル、dorsal horn中のDynA量と痛みとの関連性を示唆
Pain, 114(1-2) 212-20(2005)	Inhibitors of serine/threonine protein phosphatases antagonize the antinociception induced by agonists of $\alpha 2$ adrenoceptors and GABA _B but not κ -opioid receptors in the tail flick test in mice (Ser-ThrPPs阻害剤は $\alpha 2$ adrenoceptors及びGABA _B 受容体の抗侵害受容を阻害する、 κ -opioid受容体ではない: Ser-ThrPPsはG蛋白質結合受容体の作動薬の鎮痛作用に關与していない)	Female CD-1 mice, CRL	無	X	PPs阻害剤などの薬剤を肩甲骨部位の皮下注射及び脳室内投与し、光熱刺激tail flick testにより、鎮痛効果を測定	tail flickスコアによる抗侵害受容%、逃避潜時の120分推移	Ana Moncada and E. Del Pozo Univ. Granada,	薬物を脳室内投与していません。
Pain, 114(1-2) 285-94(2005)	Neurotensin activation of the NTR1 on spinally-projecting serotonergic neurons in the rostral ventromedial medulla is antinociceptive (ニューロテンジンを受容体サブタイプ1によるニューロテンジンはspinal dorsal horn)においてセロトニン遊離し抗侵害受容効果を示	CD(SD), 雄 250-350 g, CRL	無	X	薬物をRVMIにmicroinjectionしてtail flick及びpaw逃避潜時測定により、抗侵害受容効果を見た。NTR1性熱刺激への抗侵害受容作用にはセロトニンの遊離遊離が必要	tail flick及びpaw逃避潜時の70分推移、時の70分推移、	A.V. Buhler, and G.F. Gebhart Univ. Iowa, USA	ニューロテンジンは視床下部、扁桃核、基底核、背髄後角のニューロンにみつかったアミグダラ核の13個のペプチド神経伝達物質、痛みの知覚に關与しているが、その鎮痛効果はセロトニン拮抗薬では遮断されない。下垂体ホルモン放出と胃腸機能にも影響する。 NTR1: ニューロテンジンを受容体サブタイプ1

<p>Pain, 115(3) 364-73(2005)</p> <p>Br. J. Pharmacol. 146, 180-188 (2005)</p>	<p>Transcutaneous electrical nerve stimulation activates peripherally located alpha-2A adrenergic receptors (経皮的な電気的神経刺激: TENSは末梢のα-2Aアドレナリン系受容体を活性化させる)</p>	<p>male ICR mice (20-25 g), 129Sv/J X C57BL/6(D79N-α2A変異マウスとWT-α2A雄雌: D79N-α2A変異マウスとWT-α2A(wild type系))</p>	<p>3% kaolin, 3% carrageenanを関節部に投与し膝関節炎を発症、</p>	<p>炎症作成後のマウスへ薬剤(α2AR拮抗剤など)を腹腔内、脳室内或いは関節内投与し、TENS処理後、Hargreaves法(熱線照射)による逃避潜時(PWL), Warm water(52°C) immersion tail flick assay(TF), Substance P(侵害防御行動を亢進) assay(SP)により、鎮痛効果を測定、α2AARツツアがマウスではTENSの鎮痛効果はWTコントロールで顕著に減少、腹腔内及び脳室内とは違つて関節内での阻害はTENS効果を降下、つまり、抹消のα2AARsはTENSの鎮痛作用に関与している</p>	<p>各動物へのTENS処理による疼痛反応PWLの経時推移 薬剤投与法別、TENS処理由による、PWL, TF, SP反応閾値</p>	<p>E.W. King and C.A. Fairbanks Univ. Minnesota,</p>	<p>TENS: Transcutaneous electrical nerve stimulation 急性及び慢性の疼痛治療に使用 低周波(<10Hz)はμ-オピオイド受容体を、高周波(>50Hz)はδ-オピオイド受容体を活性化、各オピオイド作動薬とα2AR特異作動薬の併用により鎮痛作用が亢進、→α2ARの活性化はオピオイドやセロトニン系受容体と共同してTENSによる鎮痛作用を呈すと考えられる。</p>
<p>Br. J. Pharmacol. 146, 180-188 (2005)</p>	<p>Endogenous opioid mechanisms partially mediate P2X₃/P2X_{2/3}-related antinociception in rat models of inflammatory and chemogenic pain but not neuropathic pain (P2X₃/P2X_{2/3}-受容体関与の鎮痛作用はCFA疼痛モデルとホルマリン疼痛モデルでは内因性のオピオイド系を介しているが、神経結紮モデルは異なる)</p>	<p>無</p>	<p>炎症性疼痛: 足趾へのCFA, 50%, 150 ml; 熱刺激誘発性疼痛モデル (CFA投与側の足趾のみ痛覚過敏あり) ホルマリン疼痛: II層目の疼痛(右足趾に投与)、 神経因性アロギア疼痛: SNL(神経結紮モデル)</p>	<p>1A-317491の鎮痛作用: naloxoneはCFA性鎮痛とホルマリン鎮痛(二層目)を抑制 SNL鎮痛は抑制しない、ホルマリンの効果は遮断或は減少(全鎮痛モデルで) 2)末梢性オピオイド拮抗剤では1)の抑制作用はなく、被検薬の腹腔内投与によるホルマリン鎮痛抑制作用が、腹腔内或は末梢性のnaloxone投与で減少することから、被検薬の作用は末梢のP2X₃/P2X_{2/3}-受容体の阻害が起こり、CNS内で有効となる ●脊髄のP2X₃/P2X_{2/3}-受容体の拮抗作用は、オピオイド系が間接的に活性化されて炎症性熱痛覚過敏やホルマリン性侵害受容が抑制されると考えられる。</p>	<p>ホルマリンとNSAIDsとの種々混合割合による併用投与後の鎮痛効果: ED50(コントロールの50%の鎮痛効果をだす投与量を指標とする) 痛み行動の観察: 後肢伸腰に続く腹筋の収縮を指標 使用薬物: morphine, ketoprofen, naproxen, metamizol, piroxicam, diclofenac ホルマリンと薬物を併用腹腔内投与し腹筋の収縮回数を測定 ●ホルマリンとNSAIDsの併用は疼痛の治療に有効である</p>	<p>H. F. Miranda, J. C. Prieto, G. Pinardi Univ. of Chile, Chile</p>	<p>isobolographic analysis NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs 非ステロイド抗炎症剤: 鎮痛作用も有す</p>
<p>EUN Aug;22(3):37 1-79(2006)</p>	<p>Inhibitory effects of CB1 and CB2 receptor agonists on responses of DRG neurons and dorsal horn neurons in neuropathic rats</p>	<p>無</p>	<p>Spinal nerve ligation (Chungモデル)</p>	<p>使用薬物: JWZ-133(CB2受容体作動薬), ACEA(CB1受容体作動薬), Capsaicin(細胞内Ca量を上昇させる), SR144528(CB2受容体遮断剤) 疼痛モデル: 神経の抽出DRG神経のCa²⁺イメージング分析法を用いてCB1又はCB2受容体作動薬及び抑制剤の作用を測定、 ●CB1と同様にCB2受容体は脊髄レベルで神経因性疼痛への抑制作用を持つ</p>	<p>各疼痛テストでの回避潜時、 カプサイシン腹腔内投与での機械性刺激への過剰反応重量</p>	<p>H. Mansikka, E. Erbs, E. Borrelli, Antti Pertovaara Univ. of Turku, Finland, Cent Univ. Hospital, Finland Univ. Louis Pasteur, France Inst. Biomed, Univ. Helsinki, Finland</p>	<p>各動物へのTENS処理による疼痛反応PWLの経時推移 薬剤投与法別、TENS処理由による、PWL, TF, SP反応閾値</p>

Journal of Neurochemistry, 94, 1131-1139(2005)	Evidence that gabapentin reduces neuropathic pain by inhibiting the spinal release of glutamate (gabapentinは脊髄のグルタミン酸の放出を抑制して神経因性疼痛を抑制)	Long, Evans, 250-300g, 雄, CR, Canada	無	神経因性疼痛: Chronic constriction injury (CCI) モデル 疼痛評価法: 機械刺激性誘発痛法: von Frey hairs(回避行動) 法: 1°Cの水浴での回避行動 ホルミリン性疼痛: 後肢へのホルミリン投与	痛痛治療薬 gabapentin の鎮痛作用の解明 1) 被験薬の術前又は後投与で神経因性疼痛の誘発や維持を抑制 2) 髄腔内或は全身性投与で、行動過敏性が減少(髄腔内投与がより良い) 3) 神経因性疼痛マウスと正常マウスの脊髄後角でのホルミリン誘導興奮性ミナ酸放出を抑制 4) 神経障害マウス脊髄でのグルタミン酸の異常な放出を減少 ● gabapentin は脊髄後角でのグルタミン酸放出を抑制して、神経因性疼痛症候状態を軽減することが示唆	S. Bhalla, G. Matwyshyn, A. Gulati Univ. Illinois at Chicago, USA,	ET: endothelin(血管収縮作用を有す)
Neuroscience, 135, 1255-1268(2005)	Stimulation of the lateral hypothalamus produces antinociception mediated by 5-HT1A, 5-HT1B and 5-HT3 receptors in the rat spinal cord dorsal horn (外側視床下部の刺激により、脊髄後角のセロトニン系受容体を介した鎮痛作用が発現する)	SD, 250-350g, 雌 (CR, USA)	無	疼痛評価法として熱刺激法 指標: Tail-flick および the foot-withdrawal などによる回避潜時	外側視床下部の鎮痛作用カニスム 1) ニコリン系作用薬 carbamylcholineHCl の外側視床下部への投与で鎮痛作用が顕著 2) セロトニン系拮抗剤(1)の作用は遮断 ● 外側視床下部は脊髄方面のセロトニン神経を活性化し脊髄後角の5HT受容体に作用して感害受容機能にある部分変換	D.Xiao, J. Shu, J. Tang, H. Jia Xi'an Jiaotong Univ. School of Med., China	内因性鎮痛システム: 脊髄-Sm-腹側外側眼窩皮質-PAG-脊髄環 Smithalamic nucleus submedius(視床核中心正中核)
Pain, 116, 42-51(2005)	Changes in P2X3 receptor expression in the trigeminal ganglion following monoarthritis of the temporomandibular joint in rats (口顔の深部組織における疼痛のカニスムについて、側頭下顎関節(TMJ)炎症マウスでの三叉神経節でのP2X3受容体の動向)	Low, 200-300g, 雄, (CRJ)	無	関節炎性疼痛: CFA (Mycobacterium butyricum) を側頭下顎(TMJ)関節腔へ投与 評価法: 機械圧アプリア(円錐状のカップをTMJ表面に置き加重、 啼鳴時の重さを回避閾値とする). PPT	単発性側頭下顎関節炎疼痛でのP2X3受容体の関与について検討 1) TMJ炎症時にはPPTが減少し、P2X1, 3, 2/3R 部位の両PRTIは減少、P2X1Rの選択的作動薬では減少しなかった。 2) P2X1~5R拮抗剤(1)の減少は回復した。 3) 免疫組織化学的に三叉神経中の小細胞群ではP2X3R(+細胞数が増加、 中、大細胞群では変化無、三叉神経のTMJ神経はP2X3R免疫活性性を示した。 ● P2X3RはTMJの単発性関節炎における口顔の機械圧疼痛に強く関与	E. M. Peckham, L. M. Barkley, M. F. Divin, T. J. Cicero, J. R. Traynor Univ. Michigan Medical School, and School of Med., Univ. of Washington, USA	● 雌雄差: モルヒネの鎮痛作用: 雄が雌より感受性が高い(雄が効き易い) MCAM(methocinnamox): 効果が長い mu-オピオイド受容体拮抗剤 モルヒネ: mu-オピオイド受容体作動薬 DAMGO: mu-オピオイド受容体作動薬
Pain, 116, 52-61(2005)	Effect of the cannabinoid CB1 receptor antagonist, SR141716, on nociceptive response and nerve demyelination in rodents with chronic constriction injury of the sciatic nerve (SR141716は神経因性疼痛を緩和し脱ミリンを修復する)	Wis, 200-220g, 雄, C57BL/6 N, 28±3g, 雄 CR1 BR(野生型) cannabinoid CB1受容体ノックアウトマウス, 28±3g.	有	有: 神経因性疼痛モデル: Bennett マウス(CCI) 評価法: 熱刺激性テスト (Hargreaves法): 後肢蹠の足底中央へ光熱源を照射 後足蹠回避潜時(秒) 機械的痛覚過敏 (Randall-Selitto装置)テスト: 加重による回避閾値(g)	神経因性疼痛モデルへのSR141716の長期使用による影響について 1) 被験薬の長期使用により熱性疼痛、機械性疼痛が緩和 2) 野生型マウスでは疼痛緩和が観察されたが、ノックアウトでは無し 3) 疼痛緩和マウスではTNF α , PGE2, lipoperoxideやNOレベルが顕著に減少 4) 坐骨神経障害によるミリン線維の顕著な変性が、被験薬の長期投与で減少 ● SR141716は神経因性疼痛を緩和するだけでなく、ミリンの修復へも関与	M. M. Morgan, B. W. Tierney, S.L. Ingram Washington State Univ. Vancouver, USA	vPAG: ventrolateral periaqueductal gray

<p>Pain 116, 79-86(2005)</p>	<p>Repeated sound stress enhances inflammatory pain in the rat (反復性の音ストレスはラットの炎症性疼痛を促進)</p>	<p>SD, 250-380g, 雄、(CR, CA)</p>	<p>化学物質炎症性疼痛: bradykinin, PGE2を後肢趾背側皮内投与 評価法: 足趾回避閾値</p>	<p>bradykinin, PGE2 誘発 hyperalgesia による痛み閾値の変化に對する sound-stress の影響 交感神経切除術、副腎脱神経、副腎髓質切除術 1)音ストレスはbradykinin性疼痛ラットの痛覚過敏を増加、PGE2性疼痛では大差無し 2)腰部交感神経切除術ラットのbradykinin性疼痛は音ストレスによる変化少。 3)音ストレス下ではbradykinin性疼痛が早く発生、交感神経切除でも早く発生 4)副腎脱神経や副腎髓質切除ラットでは1)の作用が回復した。 5)エビネフリンの投与は交感神経切除、音ストレス無しラットのbradykinin性疼痛を維持 ●ストレスによる炎症性疼痛増強はbradykinin性疼痛のメカニズムが交感神経依存から非依存へと変化し、ストレスにより副腎髓質から遊離したエビネフリンが介在している。</p>	<p>各薬物投与前後の回避潜時</p>	<p>M. Shin, F. J. Helmstetter Univ. Wisconsin-Milwaukee, USA</p> <p>DAMGO: BLAへの投与により熱刺激性疼痛を抑制する この作用はPPAGやRNIMなどの脳幹部位の損傷や神経の機能障害により遮断される (PAG;periaqueductal gray、RVN;rostral ventromedial medulla)脳幹領域の部分的名称 amygdala: リンパ 扁桃及び小脳扁桃の総称 BLA:basolateral region of the amygdala (扁桃体の基底外側部位)</p>
<p>Pain 116, 87-95(2005)</p>	<p>A rat model of unilateral hindpaw burn injury: Slowly developing rightwards shift of the morphine dose-response curve</p>	<p>SD, 250-300g, 雄 (CR)</p>	<p>炎症性疼痛モデル(火傷モデル): 後肢趾背側を85°C熱湯に4.7,12秒間漬ける。* 評価法: 熱刺激性疼痛(熱光源を下部より足底に照射、回避潜時) Frey filamentsによる回避閾値(値g)</p>	<p>火傷疼痛へのモルヒネの鎮痛効果 1)12秒間浸漬による火傷は機械性70%ニアや熱性疼痛が1日で発症、PKCγの上方調整や、μ-オピオイド受容体の下方調整が背髄後角で観察 2)モルヒネ皮下投与による鎮痛作用は火傷ラットでは2週間目には低下 ●後足趾の火傷は疼痛が長期化し、モルヒネの鎮痛作用が低下する、この低下は背髄μ-オピオイド受容体の下方修正によると考えられる。</p>	<p>神経細胞のin vitroでのCa取り込み量、機械性疼痛評価: von Frey filament を用い痛みを電気生理的に測定 7ラット重量 10,15,26,60,100g使用時の放電量の変化</p>	<p>D. R. Sagar, S. Kelly, P. J. Mills, C. T. O'Shughnessy, D.S. Kendall and V. Chapman. Univ. Nottingham Medical School, GlaxoSmithkline, Univ. Bristol, UK</p> <p>◎von Frey法の指標として電気生理(放電量)測定 CB2;cannabinoid 2: 受容体は慢害受容体に関与、神経因性疼痛モデルでは脊髄のCB2受容体mRNAレベルが上昇。 DRG:dorsal root ganglion=spinal ganglion (背髄神経節、各背髄分節神経後根の神経節、末梢軸索枝が混合分節神経の部分になり、中枢軸索枝が知覚性後根の構成要素として脊髄にははいっている偽単極性第一感覚ニューロンの細胞体を含む) CB2受容体: 末梢の免疫性組織及び脳のグリア(神経膠)細胞に存在 受容体作動薬は鎮痛作用を示す</p>
<p>Pain 116, 257-263(2005)</p>	<p>Intraneural injection of interleukin-1β and tumor necrosis factor-alpha into rat sciatic nerve at physiological doses induces signs of neuropathic pain (サトウキビやTNFαの坐骨神経への投与は神経炎症性疼痛行動を示す)</p>	<p>SD, 200-250g, 雌 (CR)</p>	<p>化学物質炎症性疼痛: Recombinant rat TNF、IL-1bを坐骨神経に投与 評価法: 熱性疼痛(熱への回避潜時) Frey filamentsによる回避閾値(値)</p>	<p>Recombinant rat TNF、IL-1β を処置し痛み閾値の変化を測定する。 ●rrIL-1β やrrTNF投与によりペル型反応カーブの疼痛反応が観察され、ピーク時の投与量は神経炎症後に局所に遊離される内因性サトウキビ量に匹敵</p>	<p>von Frey test による機械性痛み閾値、hybridization分析法によるILκ BmRNA表現の免疫組織化学像、腰仙椎脊髄液中のIL-1β、IL-6、TNF-α量</p>	<p>A. Ledebor, M. Gamanos, W. Lai, D. Martin, S.F. Maier, L. R. Watkins1 and N. Quan University of Colorado, USA Ohio State University, Columbus, OH, USA</p> <p>proinflammatory cytokines: IL-1β TNF-α: 脊髄のグリア細胞の活性化により放出され、痛覚過敏反応において重要な役割を担う 核因子κB(NF-κB)はサトウキビを含む多くの炎症関連物質の転写の調節に関与 HIV-1(トの自己免疫不全ウイルス-1)の膜糖蛋白gp120のIT投与すると proinflammatory サトウキビ放出性機械性70%ニア7が</p>

Pain 117, 19-29(2005)	Heat and mechanical hyperalgesia in mice model of cancer pain (慢性疼痛では熱性及び機械性痛覚過敏が亢進)	C3H/HeJ, 20g, 雄 (CRJ)	無	慢性疼痛モデル: SCC-7 接種を足底あるいは転子に近い大腿に皮下投与 評価法: 熱性疼痛への回避潜時、 機械性刺激疼痛(von Frey filaments)での回避閾値(g)	1) 痛細胞投与により痛覚過敏(熱性および機械性アロディニア)が上昇 2) 痛細胞投与のみによる疼痛行動(なめる、足巻上、flinchingなど)の観察 3) 癌成長に伴い機械性アロディニアと熱性痛覚過敏、大腿投与では熱性疼痛が回復 4) 神経への癌進入はなし、TRPV1 免疫活性細胞がL5DRGで7日目には上昇、15日目ではコントロールレベルまで回復、拮抗剤投与で鎮痛 ● SCC投与により疼痛が発症、熱性痛覚過敏、機械性アロディニアが観察、TRPV1 表現の変化はこのモデルの行動の変化に関する A-317567の鎮痛剤としての作用とそのメカニズムについて 1) CFAモデルの熱刺激痛覚過敏を既剤 amilorideの1/10用量で抑制 2) 術後疼痛モデルでも1)と同様効果大 3) 利尿及びナトリウム排泄増加は全くなく、脳透過性は極小 ● A-31576は小分子の非アロディンASIC遮断剤で末梢で作用し、疼痛モデルのin vitro及びin vivoでアロディンよりも強力な鎮痛作用を示した。	免疫染色法による脳損傷部位像、痛みに関する記述無し	R. Wehrle, E. Camand, A. Chedotal, C. Sotelo, and I. Dusart Hopital de la Salpêtrière, Paris France Université Pierre et Marie Curie, Bat. B. 6e, me 6e, tage, Paris, France	痛みに関するデータ無し
Pain 117, 88-96(2005)	Electrophysiological and in vivo characterization of A-317567, a novel blocker of acid sensing ion channels (酸感知イオンチャンネル遮断剤の薬効薬理について)	rat, adult(150-250g) for acute DRG neuron preparation on SD, 230-350g, 雄, (CR)	無	炎症性疼痛モデル: CFAモデル (CFAを右後足趾へ投与) 評価法: 熱刺激疼痛 (Hargreaves法、回避潜時・秒) 術後疼痛モデル、切傷疼痛モデル (足底筋肉を切傷) 評価法: WB:weight bearing (左右足趾体重負担) 反応	電気生理測定(放電量): 微小電極挿入場所: 椎骨T13-L2部位、深度150-900µm 刺激場所: 踵関節、踵直径の経時変化(20日)、von Frey test による痛み閾値の経時変化(27日) 踵関節のX線像、背屈後角表面のSPとNK-1受容体の免疫染色定量 von Frey filament(1.15から90g)刺激による放電量100gスプリング3秒間実施で踵関節を動かし実施前後の放電量の経時変化 ホリマリテスト: 足趾のflinching回数、経時変化 Hargreaves法による熱刺激テスト: 足趾回避潜時、経時変化 ウェスタンブロットによるp38, β-アクトチンのリン酸化	R. S. Naeni, C.M. Cahill, A. Ribeiro-da-Silva, H.A. Menard and J. L. Henry McGill University, Montreal, Canada	◎機械性刺激の測定指標として電気放電量の測定をしている。 神経の種類: 反応性による機能的分類 測定法: 安定した単回記録、刺激法: 検定用カッター使用 a) 軽中度の圧力で接触、b) 有害な機械性刺激 分類: 1) 非傷害受容性神経: a) の刺激にだけ反応 2) wide dynamic range(WDR) 神経: a 及びbの刺激に反応 3) 傷害受容特異神経: b) 刺激にのみ反応	
Pain 117, 145-153(2005)	Relationship between sodium channel Nav1.3 expression and neuropathic pain behavior in rats (Nav1.3 表現は神経障害で増加するが、その障害が直接原因ではない)	SD, 220-280g, 雄 (CRL)	無	神経因性疼痛モデル: SNIモデル(脛骨と腓骨神経を強く結紮し切断: 普通のアロディニアが術後直ぐに現れ、数週間継続) 評価法: 機械刺激疼痛 (von Frey filaments)による回避閾値(g) 冷刺激疼痛(アクトン)滴下による回避反応: 足趾flick回数又はflick潜時	障害一次知覚神経Nav1.3と疼痛行動との関係について 1) Nav1.3遮断剤の投与でSNIモデルのアロディニアを改善 2) 切断神経のマーカータF3とNav1.3 表現とは不一致: Nav1.3は非障害神経を調節 ● Nav1.3は一次知覚神経にて増加するが、神経障害で直接被害を受けては、神	X. Y. Hua, C. I. Svensson, T. Matsui, B. Fitzsimmons, T. L. Yaksh and M. Webb University of California-San Diego, USA	p38: p38 mitogen-activated protein kinase(MAPK) minocycline: ナロキシン誘導体: ミクログリン活性を選択的に抑制 (抗生物質の作用以外に) IT投与: 髄腔内投与	

<p>Pain 118, 243-253(2005)</p>	<p>Estrogen-dependent abdominal hyperalgesia induced by ovariectomy in adult mice: A model of functional abdominal pain (マウス卵摘誘発エストロゲン依存性内臓痛覚過敏: 機能性腹部疼痛モデルとして)</p>	<p>C57/BL6、20-30g、10-28Wks、雌、未経産雌、経産雌、経産後/メ7-雌 (CR)</p>	<p>無</p>	<p>内臓疼痛モデル: capsaicinを結腸へ投与 評価法: 行動観察(腹部licking、ストレッツ、金網への下部押しなど) 機械性疼痛(腹部、前後足蹠、尾根元へのvon Frey filaments 避閾値) 熱性疼痛(hot plate)による回避潜時)</p>	<p>3種類の雌を用いて(メ7-メ7-雌は卵摘、非卵摘雌群を作成)、内臓痛へのエストロゲンの影響を見た。 1)卵摘マウスは腹部、後足及び尾根元に機械性疼痛とアロギニアを卵摘4Ws後から発生し7Ws目まで持続、内臓痛も発生 2)熱性疼痛は変化なし、経産産も痛覚過敏には影響なし 3)17β-estradiolの投与は卵摘動物の痛覚過敏発症を抑制し、体内の生殖臓器の復活を阻止しなかった。 ●卵摘マウスは機能性疼痛に似たホルモン依存性痛覚過敏状態のモデルとして有効である</p>	<p>脳波測定: 脊髄腔へカニニューレを挿入し薬物投与によるWDR神経のA及びC線維の電気的応答を神経線維へ設置した電極により電気生理の測定。WDR: wide dynamic range neurons IRTX: TRPV1受容体拮抗剤 iodoresiniferatoxin TRPV1受容体: transient receptor potential vanilloid 1 受容体、有電熱及び低pHにより活性化される陽イオンチャネルでC-線維やAδ線維の末梢やresiniferatoxinのようなハニロイト及びエントハニロイトにより活性化される T8部位: thoracic level 8(胸椎レベル8) stereotaxic surgery: 脳炎症モデル</p>
<p>Pain 119, 133-141(2005)</p>	<p>Neonatal immune challenge alters nociception in the adult rat (新生時々の免疫経験は成熟時の長害受容反応を変え)</p>	<p>SD、8-12W、雄、雌、妊娠雌 (CR)</p>	<p>化学物質炎症性疼痛モデル: LPSを腹腔内投与し痛覚過敏を作成 評価法: 熱刺激性痛覚過敏(Hargreaves法)による回避潜時 機械性痛覚過敏(von Frey filaments)による回避閾値</p>	<p>新生時の疼痛経験が成熟時の痛覚過敏に与える影響と性差について測定 1)生後14日目にLPS又は生食を腹腔内投与後、8-12W後再度LPS又は生食を腹腔内投与、2.5時間後体温が最高になり、痛覚過敏が安定した時期に痛覚過敏と後角神経節及び腰脊髄のCOX-2を測定 2)生後生食+成熟LPS投与群: 痛覚過敏大、脊髄COX-2上昇 生後LPS+成熟LPS投与群: 生後LPS投与時に既に痛覚過敏とCOX-2が上昇、成熟時LPS投与で痛覚過敏は変化なく、COX-2は減少 ●疼痛の判定と治療には新生時の疼痛経験を考慮する必要性を示唆 ●この実験での動物のエストロゲンサイクルが異なっていたためか性差は無し。</p>	<p>各疼痛別測定神経の深さと電流波(Aβ: 刺激後0-20ms、Aδ: 刺激後20-90ms、C波: 90-300msで発生)別スライム 足蹠薬物投与による熱刺激電流量の経時変化(無処置群、カテニン炎症群、神経結紮術又は偽処置群)</p>	<p>Univ. of Nottingham, UK A E. M. Davis, S. J. Campbell, P. William and D. C. Anthony University of Oxford, UK</p>
<p>Pain 119, 104-112(2005)</p>	<p>Assessment of nociception in acrylamide-induced neuropathy in rats (アクリルアミド誘発神経炎モデルでの痛覚過敏の評価)</p>	<p>無</p>	<p>化学物質炎症性疼痛: アクリルアミド性炎症(Acrylamide)腹腔内投与 評価法: 熱刺激性痛覚過敏(Randall Selitto法)で圧力負荷による啼鳴を指標、回避閾値(g) 機械接軸アロギニア(von Frey hair)による回避閾値(g) 熱刺激アロギニア(温42、46°C又は冷4、10°C)水に尾をつけ 回避潜時(秒)</p>	<p>アクリルアミドを投与し痛覚過敏テストと神経炎症症状との関係 1)低単回投与量及び投与蓄積量でも痛覚過敏、アロギニアは発生 2)高蓄積量(70-280mg/kg)では冷(4°C)痛覚過敏以外はアロギニアが発生 ●アクリルアミドの投与蓄積量は単回量より神経炎の症状をより適切に反映。 アクリルアミドの神経毒性早期発見にアロギニアテストが有効。</p>	<p>機械性疼痛測定: von Frey test 熱刺激性疼痛測定: Hargreaves test 痛み閾値の測定</p>	<p>Fractalkine: 神経細胞外表面にあるケカイン、遊離し信号を拡散可能にする細胞内に投与されたfractalkineと末梢の神経細胞障害で放出された内因性の脊髄fractalkineに反応して痛覚過敏が発生する。 CX3CR1: fractalkine受容体 CX3CL1: spinal fractalkine E. Milligan, V. Zapata, D. Schoeniger, M. Chacur, P. Green, S. Poole, D. Martin, S. F. Maier and L. R. Watkins University of Colorado at Boulder, USA Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela University of Sao Paulo, SP, Brazil GlaxoSmithKline, UK National Institute for Biological Standards and</p>

<p>J Neurosci. 25(32):7317-23(2005)</p>	<p>Blocking caspase activity prevents transsynaptic neuronal apoptosis and the loss of inhibition in lamina II of the dorsal horn after peripheral nerve injury. (caspase活性阻害により神経障害による神経細胞死を抑制できた)</p>	<p>SD, 雄、200~250g(CR/France), C57BL/6J、β2サブユニット欠損マウス、雄雌</p>	<p>無</p>	<p>神経障害性疼痛:坐骨神経結紮SNL(CCI(Bennettモデル)、SNL(Chungモデル)坐骨神経遮断:フアリン注注入シロソフェブで坐骨神経を包み、トロロピンでふさぐ</p> <p>疼痛測定法:機械圧アロニア7: von Frey filament(回避閾値)、機械圧疼痛:安全ピンで皮膚を突く(回避潜時)、冷刺激アロニア7:皮膚へアセトンを落とす(回避潜時)</p> <p>各種神経障害動物の障害神経の細胞死群数、caspase酵素活性及び疼痛測定</p> <p>1) 障害神経の一次求心性活性とカルシウム伝達には後角神経のcaspase活性破壊を発生させる(発生はゆつくりで、数週間持続)</p> <p>2) 4週間後、後角神経の損失(20%以上)、GABA阻害介在神経が損失神経に存在、lamina II 神経のシナプス後部阻害の顕著な減少と細胞死誘導が同時発生。</p> <p>3) caspase阻害剤(zVAD)によりGABA介在神経の損失及び電流減少が阻害。</p> <p>4) zVADは鎮痛作用を持たないが、疼痛モデルにおける神経因性疼痛を緩和</p> <p>● caspase活性を遮断することで、神経障害による後角神経細胞死を抑制し、lamina II での伝達阻害を維持し疼痛過敏性を減少させた</p>	<p>ホルマリンを後肢足趾に皮下投与し、投与後の nociceptive behaviorの回数を測定</p>	<p>J. E. Torres-Lopez, V. Granados-Soto, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Mexico, Centro de Investigación y Estudios Avanzados-Coapa, Mexico</p> <p>trequinsin; phosphodiesterase 3阻害剤 皮膚経路炎症性痛覚過敏はサイクリックAMP-蛋白キナーゼA経路の亢進により発症 サイクリックGMP-蛋白キナーゼ経路の亢進は反対の作用を示す。 Phosphodiesteraseは細胞内cAMPとcGMPの調整に重要な役割を担っている。 非特異的阻害剤theophyllineは炎症性痛覚過敏を亢進する。</p>
<p>J Neurosci. 25(47):10970-80(2005)</p>	<p>Upregulation of the voltage-gated sodium channel β2 subunit in neuropathic pain models: characterization of expression in injured and non-injured primary sensory neurons. (障害及び非障害神経の求心性感覚神経でのβ2サブユニットの役割)</p>	<p>有、β2サブユニットnull突然変異マウス(B6.129-Sen2btml/Li, C57BL/6)との12世代以上ハッククロスしたものの</p>	<p>神経障害性疼痛: 部分結紮モデルおよび axotomy モデル SNLモデル、腓骨と脛骨神経を絹糸で結紮し神経3mmを除去 SNLモデル: L5坐骨神経を強く結紮 炎症性疼痛: CFA関節炎モデル: 後肢足底へCFAを皮下投与 評価法: von Frey monofilament法による回避閾値(回避%/g)</p>	<p>疼痛測定法: 機械圧アロニア7: von Frey filament(回避閾値)、機械圧疼痛:安全ピンで皮膚を突く(回避潜時)、冷刺激アロニア7:皮膚へアセトンを落とす(回避潜時)</p> <p>各種神経障害動物の障害神経の細胞死群数、caspase酵素活性及び疼痛測定</p> <p>1) 障害神経の一次求心性活性とカルシウム伝達には後角神経のcaspase活性破壊を発生させる(発生はゆつくりで、数週間持続)</p> <p>2) 4週間後、後角神経の損失(20%以上)、GABA阻害介在神経が損失神経に存在、lamina II 神経のシナプス後部阻害の顕著な減少と細胞死誘導が同時発生。</p> <p>3) caspase阻害剤(zVAD)によりGABA介在神経の損失及び電流減少が阻害。</p> <p>4) zVADは鎮痛作用を持たないが、疼痛モデルにおける神経因性疼痛を緩和</p> <p>● caspase活性を遮断することで、神経障害による後角神経細胞死を抑制し、lamina II での伝達阻害を維持し疼痛過敏性を減少させた</p> <p>1) SNL後3日目に損傷神経の細胞と末梢側軸索のβ2サブユニットが増加し4週間以上継続した</p> <p>2) β2サブユニット表現は近辺の非損傷神経においても増加しており、SNLモデルでも同様な現象が見られたが、炎症性疼痛モデルでは無し</p> <p>3) β2サブユニット欠損マウスでは、SNLモデルでの機械性疼痛アロニア7が緩和された。</p> <p>● β2サブユニットは血漿膜のVGSC複合体の調整とチャンネルゲートの変調という作用により障害及び非障害求心性感覚の異常の発生、そして神経因性疼痛の鍵であることが示唆される。</p>	<p>von Frey hairsを用いて回避閾値を測定</p>	<p>A. A. Malyskhin, I. O. Medvedev, W. Danyasz, A. Y. Bespalov, Pavlov Medical University, Russia, Merz Pharmaceuticals GmbH, Germany</p> <p>NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体拮抗剤: 接触性アロニア7の抑制、鎮痛作用を示す 1) morphine(μ-オピオイド作動薬), clonidine (α3-adrenoreceptor作動薬) NMDA 受容体拮抗剤は単独での投与で慢性神経障害性接触性アロニア7の抑制</p>