



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	PTH製剤の神経作用と骨格性疼痛改善効果
Author(s)	戸井田, 侑; 佐藤, 孝紀; 山下, 航司 他
Citation	北海道歯学雑誌, 41(1), 25-26
Issue Date	2020-09-01
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/79377
Type	journal article
File Information	41_01_03.pdf



最新の歯学

PTH製剤の神経作用と骨格性疼痛改善効果

Neuropharmacological effect of PTH as a skeletal pain reliever

¹⁾ 北海道大学大学院歯学研究院 口腔病態学分野 薬理学教室²⁾ 北海道大学大学院歯学研究院 口腔健康科学分野 歯科保存学教室³⁾ 旭化成ファーマ株式会社 医薬研究センター 創薬研究部戸井田 侑¹⁾ 佐藤 孝紀¹⁾ 山下 航司^{1,2)} 劉 雲青^{1,2)}
田中 智哉^{1,3)} 飯村 忠浩¹⁾

はじめに

歯科受診の主な動機の一つは疼痛である。本来、疼痛は身体への侵害刺激を知覚する警告系であり、侵害刺激を受容すると末梢神経から脊髄、大脳へと刺激が伝導し、危険を回避するために重要な役割を果たす¹⁾。多くの疾患は原因となる急性症状が改善すると疼痛も消失するものの、体性感覚伝達経路に損傷が生じた場合、上位中枢への体性感覚入力が減少しているにもかかわらず、自発痛や幻影痛、アロディニア等の異常が生じることがある²⁻³⁾。その結果、疼痛が原因の夜間覚醒による睡眠障害や活力の低下、抑うつ状態からの食欲不振、疼痛が生じるのではないかという不安、緊張による口喝、口喝によるう蝕・歯周病の多発など様々な合併症を伴う³⁾。これにより廃用障害、日常生活動作 (ADL: Activity of Daily Living) に影響を与える。そして、これらの症状は悪循環を形成し、重症化するため治療は困難となる。したがって、慢性疼痛のコントロールは、歯科医師や医師にとって重要な課題である。

慢性疼痛を生じさせる疾患の一つに、骨粗鬆症が挙げられる⁴⁾。我が国における骨粗鬆症患者は、予備軍まで含めると国内で2000万人との推計がある。骨粗鬆症は、骨量減少により骨折リスクが高まる疾患であるが、慢性の腰背部痛を伴うことが多い⁵⁾。これまで骨粗鬆症による疼痛の主な原因は、微小骨折 (マイクロ・フラクチャー) や骨折後の骨格変形、破骨細胞の活性化による骨組織での局所的な酸性環境など、骨に起因すると考えられてきた⁶⁾。

本研究グループの田中らは、骨粗鬆症性疼痛には神経炎症様の疼痛病態が関連すること、さらには骨粗鬆症治療薬であるPTH製剤に神経薬理作用がありこの病態を軽減することを明らかにした⁷⁾。

PTH製剤の神経疼痛へ影響

骨粗鬆症薬であるPTH製剤 (テリパラチド) は、骨形成

を促進し骨量の増大を生じさせ骨粗鬆症の治療、予防に広く用いられている。PTH製剤が骨粗鬆症患者の慢性疼痛を改善するという臨床報告があるものの、その作用機序については未解明である部分が多かった。田中ら²⁾はPTH製剤が骨粗鬆症性の疼痛閾値低下を改善させる効果があることを、モデルラットを用いた解析で明らかにした⁵⁾。論文では、12週齢の卵巣摘出術を施した (OVX) ラットに対し、手術4週後からPTH製剤を週3回、4週間投与し、足裏への温熱刺激 (プランター試験) 及び機械刺激 (フォンフレイ試験) に対する疼痛回避行動解析を行った。その結果OVXが疼痛閾値を低下させ、PTH製剤が初回投与6時間後から閾値を上昇させることが示された。そこで、その機序を明らかにするために、一次侵害受容ニューロンが最初のシナプス伝達を行う脊髄後根神経節 (DRG: dorsal root ganglia) におけるミクログリアの蛍光イメージング解析を行った。ミクログリアは神経特異的な免疫担当マクロファージで、神経炎症や疼痛の病態に関与する。OVX群では、ミクログリアのサイズと数が増加しており、神経炎症様の病態が生じていることが観察された。一方、OVX群に対してPTH製剤を投与したグループでは、それらが著しく減少することも示された。さらに、田中らは、一次侵害受容ニューロンであるDRGの神経細胞にPTH受容体が発現していることを明らかにした。このことから、PTH製剤はDRGニューロンのPTH受容体に作用し、疼痛緩和を生じさせていることが示された。そこで、PTHの神経シグナル経路を探索するために、DRGに対し次世代シーケンサーによるRNAシーケンスを行い、これらの病態や薬理作用には、神経炎症や神経栄養に関与する分子群の発現変動が関わることを明らかにした。さらに、DRGニューロン内の神経細胞にPTH製剤を投与しcAMP及びCa²⁺濃度を測定した。その結果PTH製剤はGタンパク受容体のGαiとGαqサブユニットに作用していることが明らかになった。以上からOVXによって疼痛過敏が生じ、PTH製剤がその影響を緩和することが明らかになった。

口腔顔面痛との関連

神経障害性疼痛は、慢性疼痛の主要な病態の一つである。神経障害性疼痛においては、脊髄後角におけるミクログリアの活性化とシナプスでの神経炎症が関与することが明らかとなっている。上記、田中らの研究成果は、骨粗鬆性の疼痛にも神経障害性疼痛に類似した病態が関与することが示された。また、この脊髄後角神経炎症を寛解することが、PTH製剤の疼痛改善効果に関与することが示された。骨粗鬆治療薬として開発・認可されているPTH製剤の神経障害性疼痛へのドラッグ・リポジショニングの可能性も考えられた。

口腔顔面領域では、抜髄や抜歯等による三叉神経への外傷性神経障害が神経障害性疼痛の誘因となることがある。三叉神経の障害は片頭痛を生じることもある⁸⁾。三叉神経領域の慢性疼痛は中年以降の女性に多く、閉経が影響因子の一つであると考えられ、骨粗鬆症との関連が注目される⁹⁻¹⁰⁾。

一方、骨や関節には、軟組織の一次侵害受容ニューロンに比べてC線維が多いことが知られている。無髄のC線維ニューロンは、鈍い痛みを持続的に伝えるニューロンである。骨や関節における痛みは、刺す様な鋭い痛みではなく、慢性化しやすい鈍い痛みを生じる。そこで、骨粗鬆症や、関節リウマチ、変形性関節症、顎関節症に関連する慢性疼痛を骨格痛（Skeletal Pain）と捉える概念が提唱されている¹¹⁾。口腔顔面領域は、顎骨や関節から構成される。したがって、骨格痛の概念から、口腔顔面領域の疼痛病態の共通性や特異性を探索するのは重要な視点であると思われる。また、骨や関節、口腔顔面組織の障害や炎症と神経炎症の病態連関の解明は重要であると思われる。

おわりに

疼痛緩和はADLを改善し、患者らの閉じこもりなどによるサルコペニアの予防に寄与する。さらに、移動時の疼痛を忌避するために、歯科医院の受診を控える中高年の患者も相当数いると推測されるが、それらの患者の歯科受診の機会を増やすことも期待される。健康日本21によると、8020運動の第一目標値は達成されたものの、残存歯はう蝕や歯周病に罹患しており、現状の結果に満足することはできない。定期受診を促進し、可及的に健全歯を維持すること、また、症状がある歯を早急に治療することも重要である。慢性疼痛のコントロールは、口腔機能の向上、さらには寿命及び健康寿命の延伸に寄与し、豊かな超高齢化社会を実現するために重要な課題である。智歯抜歯、インプラント、歯内療法、局所麻酔後の三叉神経障害性疼痛に対してより効果的な薬物療法の開発は、臨床歯科医学的に極めて意義深い。ドラッグ・リポジショニングを創発する育薬研究や、口腔顔面組織、骨・関節と神経系および他臓器・

組織との連関に注目した薬理学的研究は、今後ますます重要になるとと思われる。

参考文献

- 1) J. Scholz, C. J. Woolf : Can we conquer pain?, Nature neuroscience 5 Suppl 1062-1067, 2002.
- 2) A. Kaur, Y. Guan, Phantom limb pain : A literature review, Chinese journal of traumatology = Zhonghua chuang shang za zhi 21(6) 366-368, 2018.
- 3) S. Lolignier, N. Eijkelkamp, J. N. Wood : Mechanical allodynia, Pflugers Archiv : European journal of physiology 467(1) 133-139, 2015.
- 4) T. Paolucci, V. M. Saraceni, G. Piccinini : Management of chronic pain in osteoporosis : challenges and solutions, Journal of pain research 9 177-186, 2016.
- 5) Y. C. Chou, C. C. Shih, J. G. Lin, T. L. Chen, C. C. Liao : Low back pain associated with sociodemographic factors, lifestyle and osteoporosis : a population-based study, Journal of rehabilitation medicine 45(1) 76-80, 2013.
- 6) T. Nakamura : Low back pain accompanying osteoporosis, JAPAN MEDICAL ASSOCIATION JOURNAL 46(10) 445-451, 2003.
- 7) T. Tanaka, R. Takao-Kawabata, A. Takakura, Y. Shimazu, M. Nakatsugawa, A. Ito, J.-W. Lee, K. Kawasaki, T. Iimura : Teriparatide relieves ovariectomy-induced hyperalgesia in rats, suggesting the involvement of functional regulation in primary sensory neurons by PTH-mediated signaling, Scientific Reports 10(1) 5346, 2020.
- 8) M. Ashina, J. M. Hansen, T. P. Do, A. Melo-Carrillo, R. Burstein, M. A. Moskowitz : Migraine and the trigeminovascular system-40 years and counting, Lancet Neurol 18(8) 795-804, 2019.
- 9) A. H. Friedlander : The physiology, medical management and oral implications of menopause, The Journal of the American Dental Association 133(1) 73-81, 2002.
- 10) P. Mutneja, P. Dhawan, A. Raina, G. Sharma : Menopause and the oral cavity, Indian J Endocrinol Metab 16(4) 548-551, 2012.
- 11) Mantyh PW : The neurobiology of skeletal pain., Eur J Neurosci. 508-19. 2014