

## 帯状疱疹痛と帯状疱疹後神経痛の動物モデルの開発及び アロディニアの発生と抑制作用の機序の解明

高崎 一朗

### Development of Animal Models of Herpetic Pain and Postherpetic Neuralgia and Elucidation of the Mechanisms of the Onset and Inhibition of Allodynia

Ichiro TAKASAKI

*Division of Molecular Genetics Research, Life Science Research Center, University of Toyama,  
2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan*

(Received May 28, 2010)

Herpes zoster characterized by clustered vesicles and severe pain is caused by reactivation of varicella-zoster virus in the sensory ganglion in humans. In some herpes zoster patients, pain persists long after healing of the skin lesions, which is postherpetic neuralgia. Patients with postherpetic neuralgia report various types of pain. In addition, a large proportion describes “allodynia”, which is a painful sensation elicited by normally innocuous light mechanical stimulation. Once established, postherpetic neuralgia is particularly difficult to treat, and is often resistant to conventional analgesics. The mechanisms that underlie the induction and maintenance of herpetic pain and postherpetic neuralgia remain unclear. Therefore we attempted to establish animal models of herpetic pain and postherpetic neuralgia. This review summarizes our findings regarding the development of mouse models of herpetic pain and postherpetic neuralgia, pharmacological characterization of mouse models, mechanisms of allodynia and risk factors for postherpetic neuralgia.

**Key words**—herpes zoster; herpetic pain; postherpetic neuralgia; allodynia

#### 1. はじめに

帯状疱疹は、水痘・帯状疱疹ウイルス (varicella zoster virus, VZV) の回帰感染により発症する疾患であり、脊髄後根神経節や三叉神経節などの感覚神経節に潜伏感染していた VZV の再活性化によって生じる。VZV は、初感染により水痘 (水ぼうそう) を生じ、治癒後、感覚神経節に潜伏感染する。免疫力低下やストレスなどが原因となりウイルスが再活性化すると、神経節内で増殖した VZV は一次感覚神経の軸索を伝って末梢に伝播し、皮膚に水疱を作る。感覚神経節の支配領域帯状に皮膚病変を生じることから、帯状疱疹とよばれ、神経痛や感覚異常などの神経病変を生じる。帯状疱疹にみられる痛みはその皮膚症状から想像されるものよりも強烈であり、70%以上の患者が夜も眠れないほどの激痛を体験す

る。帯状疱疹患者の大部分は、皮疹の治癒とともに疼痛も消失するが、患者の 10% 前後は皮疹の治癒後も痛みが長年にわたって残存することがある。これは帯状疱疹後神経痛とよばれ、持続的な灼熱感や鈍痛、周期的に起こる電撃痛や刺痛、服がこすただけでも激しい痛みを感じるアロディニアなど、様々な種類の痛みを訴える。<sup>1)</sup> 帯状疱疹は高齢者や免疫の低下した患者に多く発症し、帯状疱疹後神経痛への移行率も高齢者に高いため、高齢化が急速に進み、ストレスの多い現代社会では、帯状疱疹及び帯状疱疹後神経痛の患者数が今後ますます増加すると予想される。

現在のところ、既存の鎮痛薬では激しい帯状疱疹後神経痛を緩和できていないのが現状であり、有効な鎮痛薬の開発が急務となっている。そこで筆者らは、鎮痛薬の開発と疼痛発生メカニズム解明に有用なモデル動物の開発に取り組み、帯状疱疹痛と帯状疱疹後神経痛の動物モデルを作出することに世界で初めて成功した。<sup>2,3)</sup> また、これらの動物モデルを用いることにより、(1) 帯状疱疹痛と帯状疱疹後神経

富山大学生命科学先端研究センター遺伝子実験施設  
(〒930-0194 富山市杉谷 2630)

e-mail: takasaki@cts.u-toyama.ac.jp

本総説は、平成 22 年度日本薬学会奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

痛の薬物反応性の違い, (2) 帯状疱疹痛と帯状疱疹後神経痛の発生機序, (3) 帯状疱疹後神経痛の危険因子を実験的に明らかにした. 本総説では, これまでの研究の成果を抜粋して紹介したい.

## 2. 帯状疱疹痛と帯状疱疹後神経痛の動物モデル

### 2-1. 帯状疱疹痛マウス<sup>2)</sup>

帯状疱疹の原因ウイルスである VZV は, 種特異性が高く, ヒト以外では帯状疱疹を発症しない. 一方, 同じヘルペスウイルス科に属する単純ヘルペスウイルス 1 型 (herpes simplex virus type-1, HSV-1) は, 種特異性が低く, ウサギやラット, マウスに感染する. 特にマウスの皮膚に接種すると, ヒトの帯状疱疹に類似した皮膚病変を発症し, 抗ヘルペス薬の評価系などに利用されている.<sup>4)</sup> HSV-1 はヒトに感染すると口内炎や歯肉炎の原因となる. HSV-1 も VZV 同様, 感覚神経節に潜伏感染しており, ヒトにおいて, 一次感覚神経に潜伏感染していた HSV-1 が再活性化すると, 局所に炎症 (口唇ヘルペスなど) を生じるだけでなく, 知覚異常, 蟻走感などの感覚異常や刺痛などの疼痛を生じること,<sup>5)</sup> また, 疱疹消失後も感覚異常を訴える患者もいること<sup>6)</sup> に着目した. そこでわれわれは, HSV-1 を接種させたマウスの皮膚症状と疼痛反応を観察した.<sup>2)</sup>

マウス (BALB/c, 雌性, 6 週齢) の後肢膝関節下部の表皮に乱切を加え, HSV-1 (7401H 株,  $1 \times 10^6$  plaque-forming units) を接種したところ, 接種 5 日目に HSV-1 接種部位と同じ神経支配領域の背部に数個の水疱が出現し, その後水泡が皮膚に広がり, 片側の皮膚節内に帯状の皮疹を形成した [Fig. 1(A)].<sup>2)</sup> マウスの後肢足蹠に細い von Frey 線維で刺激 (1.6 mN) を与え, 疼痛様反応を観察したところ, 接種側の後肢においては全例のマウスで接種 5 日目から刺激に対する反応性が増大し, 7-8 日目にその反応性が最大となった.<sup>2)</sup> 1.6 mN の強さの刺激は, 健常マウスにほとんど反応を生じない非侵害性の触刺激であり, HSV-1 接種マウスにみられた疼痛様反応は「アロディニア」を反映しているものと考えられる. 一方で, 反対足 (非接種側) の刺激に対する応答性は, 全く変化しなかった. このように, マウスに HSV-1 を接種することで, 片側性に帯状疱疹様の皮疹とアロディニアを誘発することが明らかとなった.

後根神経節 (L4, L5) における HSV-1 の DNA

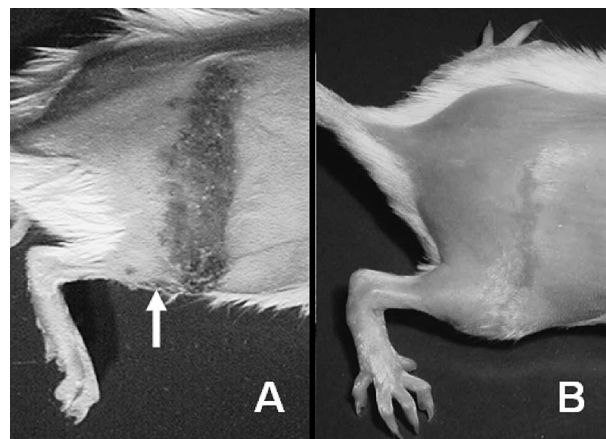


Fig. 1. Acute and Recovery Stage of Herpes Zoster-like Cutaneous Lesions of Mice with HSV-1

(A) Day 8 and (B) day 15 after HSV-1 inoculation. Mice were inoculated with HSV-1 on the shin of the right hind paw (arrow).

は, 接種後 2 日から検出され, その後 5 日目にかけて急増した.<sup>2)</sup> 接種後 3 日目までは, 後根神経節において HSV 抗原陽性細胞は観察されなかったが, 5 日目には後根神経節細胞の約 20% が陽性反応を示し, そのうち 80% は小型の細胞であった. HSV-1 接種後初めてアロディニアが出現した時期は, 後根神経節に HSV-1 DNA が検出された接種後 2 日目ではなく, HSV-1 が後根神経節で盛んに増殖を始めた接種後 5 日目であったことから, 皮膚に接種した HSV-1 の一次感覚神経への感染ではなく, 後根神経節内での HSV-1 の増殖がアロディニア発症の原因の 1 つであると考えられる.

帯状疱疹の治療には, acyclovir を始めとする抗ウイルス薬が広く使用されている. マウスへの HSV-1 接種前あるいは接種後 2 日目から acyclovir (25 mg/kg, 1 日 2 回腹腔内投与) の反復投与を行ったところ, アロディニアの発症が抑制されたが, 接種後 5, 6 日目から投与を開始してもアロディニアを抑制できなかった.<sup>2)</sup> したがって, 抗ウイルス薬はウイルスの増殖前から投与することで, 初めて効果が期待できる. このように, 本モデルはヒトの帯状疱疹痛と類似の機構で痛みが発生している可能性が高いことが示された.

### 2-2. 帯状疱疹後神経痛マウス<sup>3)</sup>

BALB/c マウス系マウスは, HSV-1 接種後 10 日目以降, 約半数に後肢の運動麻痺が出現し, 最終的には脳炎を起こし死亡してしまう. しかし, 抗ウイルス薬 acyclovir (10 mg/kg) を HSV-1 接種後 5 日目から 7 日

間1日5回経口投与すると、皮疹とアロディニアに明らかな影響を及ぼさずに、後肢の運動麻痺と死亡を抑制することができた。このような acyclovir の投与により、HSV-1 接種10日目あたりから皮疹の痂皮が剥がれ始め、全例で15日目までに皮疹がほぼ完治した [Fig. 1(B)].<sup>3)</sup> 皮疹の治癒後も疼痛様反応を長期的に観察したところ、約半数のマウス (BALB/c の場合) においては皮疹治癒後数日でアロディニアが消失した。一方残りの半数のマウスにおいては、皮疹の治癒後もアロディニアが持続することを見出した。<sup>3)</sup> われわれは少なくとも接種後120日目においてもアロディニアが残存していることを確認している。

皮疹が完全に治癒した後も、後根神経節中には HSV-1 の DNA が検出された。<sup>3)</sup> しかしながら、HSV 抗原陽性細胞は検出されず、HSV-1 が後根神経節中でゲノムの状態で存在していることが示唆された。HSV-1 が潜伏感染に入るとウイルス抗原の発現はなく、ただ1つの遺伝子が発現することが知られている。この転写産物は latency-associated transcript (LAT) と呼ばれ、この RNA から誘導されるタンパクは現在のところ知られていない。皮疹治癒後のマウスの後根神経節にはウイルス抗原は検出されないが、LAT が検出されたことから、HSV-1 が潜伏感染していることが示唆された。このように、HSV-1 接種により生じた帯状疱疹様の皮疹が治癒した後もアロディニアが観察されたマウスは、帯状疱疹後神経痛の状態にあると考えられた。

このように、われわれはヘルペスウイルスを用いた帯状疱疹痛と帯状疱疹後神経痛の初めての動物モデルを作製することに成功した。これらは、急性痛（帯状疱疹痛）と慢性痛（帯状疱疹後神経痛）を明確に区別して解析できる世界で初めてのユニークな動物モデルである。

### 3. 鎮痛薬などへの応答性

HSV-1 感染により確立した帯状疱疹痛及び帯状疱疹後神経痛モデルマウスが、鎮痛薬の開発に有用であるかどうか、あるいはこれらマウスの疼痛様反応がヒトの疼痛に薬理的に類似しているかどうかを調べる目的で、種々の鎮痛薬あるいは鎮痛補助薬の効果を検討した。

**3-1. オピオイド受容体アゴニスト** 一般に炎症などの侵害受容性疼痛には  $\mu$ -オピオイド受容体

アゴニストの morphine は著効を示すが、神経因性疼痛に対しては無効あるいは効力が弱いとされる。そこで、帯状疱疹痛及び帯状疱疹後神経痛マウスのアロディニアに対する morphine の効果を検討した。Morphine は、全身性投与により帯状疱疹痛と帯状疱疹後神経痛を用量依存的に抑制した。<sup>7,8)</sup> しかしながら、帯状疱疹後神経痛に対する抑制効果は、帯状疱疹痛と比較して効力が減弱し、また作用持続時間も短かった。<sup>8)</sup> ヒトにおいて、morphine の静脈内注射が帯状疱疹後神経痛患者のアロディニアを抑制するとの報告がある。<sup>9)</sup> 一方で、帯状疱疹後神経痛患者の疼痛を morphine の静脈内あるいは硬膜外注射で緩和できないとの報告もある。<sup>10)</sup> また、動物実験においても、末梢神経損傷により誘発されるアロディニアや、ストレプトゾトシン投与による糖尿病性のアロディニアは、morphine に対し抵抗性を示す。<sup>11,12)</sup> したがって、帯状疱疹後神経痛モデルマウスの疼痛様反応は、神経因性疼痛の状態により近い特徴を有しているのかもしれない。

Morphine の脊髄くも膜下腔内及び側脳室内注射は帯状疱疹痛と帯状疱疹後神経痛を用量依存的に抑制した。<sup>8)</sup> Morphine の側脳室内注射による抑制効果は、帯状疱疹痛と帯状疱疹後神経痛とで差がなかったが、脊髄くも膜下腔内注射による帯状疱疹後神経痛の抑制効果は、帯状疱疹痛に対する効果と比較して弱いものであった。したがって、帯状疱疹後神経痛に対して morphine の抗アロディニア効果が減弱するのは、脊髄レベルでの抑制効果が減弱することが原因であると考えられた。

$\mu$ -オピオイド受容体は、脊髄後角においては主に表層に局在する。帯状疱疹痛マウスの脊髄においては、 $\mu$ -オピオイド受容体の分布は健常マウスと比較して大きな差がなかったが、帯状疱疹後神経痛マウスの脊髄後角においては、発現が有意に減少していた。<sup>8)</sup> 後根神経節内の  $\mu$ -オピオイド受容体 mRNA の発現レベルは帯状疱疹後神経痛マウスにおいては有意に減少していた。以上の結果から、一次感覚神経における  $\mu$ -オピオイド受容体の発現レベルの減少が、帯状疱疹後神経痛に対する morphine の効力低下の一因であることが示唆された。

$\kappa$ -オピオイド受容体アゴニストの nalfurafine (TRK-820, 東レ株式会社から御供与) も帯状疱疹痛を抑制した。<sup>13)</sup> Nalfurafine は、脊髄くも膜下腔内

注射と側脳室内注射でも帯状疱疹痛を抑制した。Morphine を反復投与するとそのアロディニア抑制作用に耐性が生じたが、nalfurafine の全身性投与は morphine とは異なり、アロディニア抑制作用に耐性は形成されなかった。また、nalfurafine の全身性投与は morphine とは異なり、帯状疱疹痛と帯状疱疹後神経痛をほぼ同程度に抑制した。κ-オピオイド受容体 mRNA の発現レベルは、帯状疱疹痛と帯状疱疹後神経痛の状態に変化がなかった。<sup>8)</sup>これが、nalfurafine が帯状疱疹痛と帯状疱疹後神経痛をほぼ同程度に抑制できることの理由の1つであることが示唆された。Nalfurafine は現在、経口そう痒改善薬として血液透析患者におけるそう痒症に対して適応が認められているが、今後帯状疱疹後神経痛の新しい治療薬となることを期待したい。

**3-2. シクロオキシゲナーゼ阻害薬** 非選択的シクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase, COX) 阻害薬 diclofenac は、比較的高用量を要したが帯状疱疹痛を抑制し、<sup>7)</sup> 選択的 COX-2 阻害薬である NS-398 及び JTE-522 (JT 株式会社から御供与) も同程度に抑制した。<sup>14)</sup> 一方で、diclofenac は帯状疱疹後神経痛に対して無効であった。<sup>3)</sup> ヒトにおいて、急性帯状疱疹痛の治療に diclofenac を始めとする非ステロイド性抗炎症薬が処方されており、鎮痛効果が認められている。一方で、経皮用薬として非ステロイド性抗炎症薬が帯状疱疹後神経痛に試みられているが、薬剤により効果に差異はあるが、diclofenac は明らかな疼痛の軽減は認められていない。このようにマウスモデルにおいても、ヒト臨床と同様の治療成績を得ることができた。

**3-3. 抗けいれん薬 gabapentin** Gabapentin は、抗けいれん薬として開発され、欧米では帯状疱疹後神経痛への適応が認可されている。マウスにおいては、帯状疱疹痛と帯状疱疹後神経痛をともに用量依存的に抑制したが、<sup>3,15)</sup> 帯状疱疹後神経痛に対する効果のほうが強く持続時間も長い結果が得られた。Morphine とは異なり、gabapentin は反復投与しても、帯状疱疹痛に対する抑制効果に耐性を生じなかった。<sup>15)</sup> Gabapentin の脊髄くも膜下注射は用量依存的な抑制作用を示したが、オピオイド受容体アゴニストとは異なり、側脳室内あるいは大槽内への注射によっては抑制効果を示さなかった。したがって、gabapentin は主に脊髄に作用して、抗アロ

ディニア効果を発揮することが示唆された。Gabapentin は、抑制性神経伝達物質の γ-アミノ酪酸 (GABA) 誘導体であるが、GABA 受容体との相互作用がなく、電位依存性カルシウムチャネルの α<sub>2</sub>δ サブユニットに結合し、カルシウムイオンの流入を抑制してグルタミン酸などの興奮性神経系を抑制することで痛覚の伝達を抑制すると考えられている。したがって、帯状疱疹痛及び帯状疱疹後神経痛の発生と調節機構に、脊髄内の電位依存性カルシウムチャネルが関与する可能性が高いことが示唆された。Morphine の場合とは異なり、gabapentin は高用量の投与でも自発運動量に影響せず、抗アロディニア作用に耐性も生じないことから、わが国においても帯状疱疹あるいは帯状疱疹後神経痛に対し、長期の使用が可能な治療薬となることが期待される。

**3-4. その他** 抗うつ薬 amitriptyline はヒトの帯状疱疹後神経痛に対して適応外使用される。マウス帯状疱疹痛及び帯状疱疹後神経痛に対しては、単回の投与では抑制できなかった<sup>3,7)</sup>が、反復投与により抑制効果が発現した。<sup>16)</sup> 抗不整脈薬 mexiletine は両モデルで同程度の抑制作用を示した。また α アドレナリン受容体作動薬の clonidine は、帯状疱疹痛を用量依存的に抑制することができた。<sup>17)</sup>

以上のように、われわれが作出した帯状疱疹痛及び帯状疱疹後神経痛のマウスモデルは、薬理学的にヒトの帯状疱疹痛及び帯状疱疹後神経痛と共通点が多い (Table 1)。

#### 4. アロディニア発生機序に関する研究

帯状疱疹痛及び帯状疱疹後神経痛の疼痛発症機序は、いまだ不明な点が多い。そこでわれわれは、アロディニアの発生メカニズムを解明すべく、これらモデルマウスを用い解析を行った。

**4-1. プロスタグランジンの関与** Diclofenac などの COX 阻害薬が帯状疱疹痛に対して抑制効果を示した<sup>7)</sup>ことから、帯状疱疹痛の発生には COX 系の代謝物が関与する可能性が高いことが考えられた。そこで HSV-1 が感染・増殖する後根神経節において COX mRNA の発現を調べたところ、アロディニアが出現する時期において、誘導型 COX である COX-2 mRNA の発現レベルが増大した。<sup>14)</sup> また、後根神経節内のプロスタグランジン E<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>) 含有量が増大していた。<sup>14)</sup> COX-2 は、HSV-1 が増殖している神経細胞体では

Table 1. Effects of Several Drugs on Acute Herpetic Pain and Postherpetic Neuralgia in Mice

薬物	用量	投与ルート	帯状疱疹痛 (接種 6 日目)	帯状疱疹後神経痛 (接種 30-40 日)
Morphine <sup>3,7,8)</sup>	1-5 mg/kg	皮下	+	+
Diclofenac <sup>3,7)</sup>	30-100 mg/kg	腹腔内	+	-
Gabapentin <sup>3,7,15)</sup>	10-100 mg/kg	経口	+	+
Amitriptyline <sup>3,7)</sup>	1-5 mg/kg	皮下	-	-
Mexiletine <sup>3)</sup>	10-30 mg/kg	腹腔内	+	+
Nalfurafine <sup>8,13)</sup>	0.01-0.1 mg/kg	経口	+	+
Clonidine <sup>16)</sup>	0.03-0.3 mg/kg	腹腔内	+	N.D.

+, markedly effective; ++, effective; +, slightly effective; -, no effect; N.D.: not determined.

なく、その周囲の神経細胞体で確認された。<sup>14)</sup> HSV-1 の増殖に伴って後根神経節内で生じた炎症が、HSV-1 非感染の一次感覚神経に COX-2 を発現誘導させるものと考えられた。

一方、帯状疱疹後神経痛マウスの後根神経節では COX-2 mRNA や PGE<sub>2</sub> の発現に変化はなく、<sup>14)</sup> これらの関与が少ないために diclofenac が無効であったのであろう。

PGE<sub>2</sub> 受容体サブタイプの 1 つである EP3 受容体を欠損したマウスでは、HSV-1 感染による皮疹の程度にはコントロール (C57BL/6J マウス) と比較して差がなかったが、帯状疱疹痛の発症が遅れ、アロディニアの程度も著しく抑制された。<sup>14)</sup> 一方で、EP1, IP (PGI<sub>2</sub> 受容体) あるいは TP (TXA<sub>2</sub> 受容体) 受容体の欠損は、帯状疱疹痛の発症に影響を及ぼさなかった。帯状疱疹痛発症の前から予防的に選択的 EP3 受容体アンタゴニスト ONO-AE3-240 (小野薬品株式会社から御供与) を反復投与しておくと、帯状疱疹痛を抑制した。<sup>14)</sup> したがって、帯状疱疹痛の発生には後根神経節内における COX-2-PGE<sub>2</sub>-EP3 受容体系が関与することが示唆された。以上の結果より、COX-2 選択的阻害薬、あるいは EP3 受容体拮抗薬が新しい鎮痛薬のターゲットとなることが期待される。

**4.2. 一酸化窒素と合成酵素** 一酸化窒素 (nitric oxide, NO) は、L-arginine を基質として NO 合成酵素 (nitric oxide synthase, NOS) により産生される。NOS には 3 種類のアイソフォーム (NOS-1, NOS-2 及び NOS-3) が存在している。神経型 NOS-1 と内皮型 NOS-3 は細胞内 Ca<sup>2+</sup> / calmodulin による活性調節を受けるが、誘導型 NOS-2 は遺伝子の転写レベルで活性調節を受けて

いる。NO は神経伝達の調節に重要なはたらきを示すことが知られている。そこで帯状疱疹痛及び帯状疱疹後神経痛における NO と NOS の関与を検討した。選択的 NOS-1 阻害薬 S-nitroindazole は、帯状疱疹痛を抑制しなかったが、帯状疱疹後神経痛を用量依存的に抑制した。<sup>18)</sup> 対照的に、選択的 NOS-2 阻害薬 S-methylisothiourea は、帯状疱疹痛を用量依存的に抑制したが、帯状疱疹後神経痛を抑制しなかった。<sup>18)</sup> NOS-2 の発現は、健常マウスの脊髄後角では検出限界レベル以下であったが、帯状疱疹痛マウスの脊髄後角で発現が著明に増大し、帯状疱疹後神経痛マウスでは発現は消失した。<sup>18)</sup> したがって、帯状疱疹痛には、脊髄後角に発現誘導した NOS-2 により産生された NO が関与していることが示唆された。脊髄後角の NOS-1 発現レベルは、健常マウス、帯状疱疹痛マウス及び帯状疱疹後神経痛マウスでほとんど差がなかったが、NOS 活性の指標となる還元型 NADPH diaphorase 活性は、帯状疱疹後神経痛マウスの脊髄後角表層で有意に増加していた。<sup>18)</sup> したがって、帯状疱疹後神経痛には NOS-1 により産生された NO が関与することが示唆された。このように、脊髄後角における NO が帯状疱疹痛、帯状疱疹後神経痛の両方の疼痛に関与することが明らかとなったが、関与するアイソフォームが異なることが示された。

## 5. 帯状疱疹後神経痛の発症要因

わが国では年間 60-70 万人が帯状疱疹を発症し、そのうち 7-27% が帯状疱疹後神経痛を発症する。現在もなお、帯状疱疹から帯状疱疹後神経痛に移行するメカニズムは明らかになっていない。臨床においては、帯状疱疹後神経痛に移行する最も重要なファクターとして、高齢に加え急性期の強い痛み、皮

疹の重症度などが挙げられている。マウスモデルにおいては、帯状疱疹後神経痛を発症したマウスの帯状疱疹痛は、発症しなかったマウスより、強い傾向があった。<sup>3)</sup>そこで、急性の帯状疱疹痛の抑制が帯状疱疹後神経痛の発症率に影響するか解析した。アロディニアが発現した HSV-1 接種後 5 日目から 11 日目までの 7 日間、gabapentin を 1 日 3 回反復投与すると、帯状疱疹後神経痛の発症率を顕著に低下させ、急性期のアロディニアをほぼ完全に抑制すると、全例で帯状疱疹後神経痛が発症しなかった。<sup>16)</sup>同様なスケジュールで amitriptyline を反復投与すると、投与開始初期にはアロディニアを抑制しなかったが、投与開始後 4 日目より抑制効果が発現して次第に増大した。<sup>16)</sup>この処置によっても、帯状疱疹後神経痛の発症率が半減した（統計的な有意差はなし）。また、帯状疱疹痛を顕著に抑制した EP3 欠損マウスでも、帯状疱疹後神経痛のアロディニアの発症率が顕著に低下した。<sup>14)</sup>このように、慢性痛（帯状疱疹後神経痛）の発生予防には、急性痛（帯状疱疹痛）の十分な抑制が大切であることを実験的に証明した。以上のことから、帯状疱疹後神経痛に対して決定的な治療法が確立されていない現状では、急性帯状疱疹痛を適切に治療して痛みを遷延化させな

いことが帯状疱疹後神経痛に対する適切なアプローチであることが示唆された。

Nociceptin は、オピオイドペプチドに類似した化学構造を有するペプチドで、脊髄における侵害情報の伝達調節への関与が知られている。Nociceptin 受容体欠損マウスに HSV-1 を接種したところ、帯状疱疹痛にほとんど影響しなかった。<sup>19)</sup>しかしながら、帯状疱疹後神経痛への移行が抑制され、nociceptin 受容体欠損マウスでは帯状疱疹後神経痛が観察されなかった。Nociceptin 前駆体 mRNA は発現が帯状疱疹痛マウスの脊髄後角で増大し、皮疹治癒後にはほぼ正常レベルにまで回復した。Gabapentin の反復投与により帯状疱疹痛を抑制すると帯状疱疹後神経痛への移行を抑制することを前述したが、この処置により nociceptin 前駆体 mRNA の発現増加を抑制した。<sup>19)</sup>一方で nociceptin 受容体 mRNA の発現は、両モデルマウス及び gabapentin 投与によってほとんど変動しなかった。<sup>19)</sup>したがって、nociceptin は帯状疱疹痛の原因因子ではないが、帯状疱疹痛から帯状疱疹後神経痛への移行過程に関与することが示唆された。前述したように、gabapentin は、欧米では既に帯状疱疹後神経痛への適応が認可されているが、帯状疱疹後

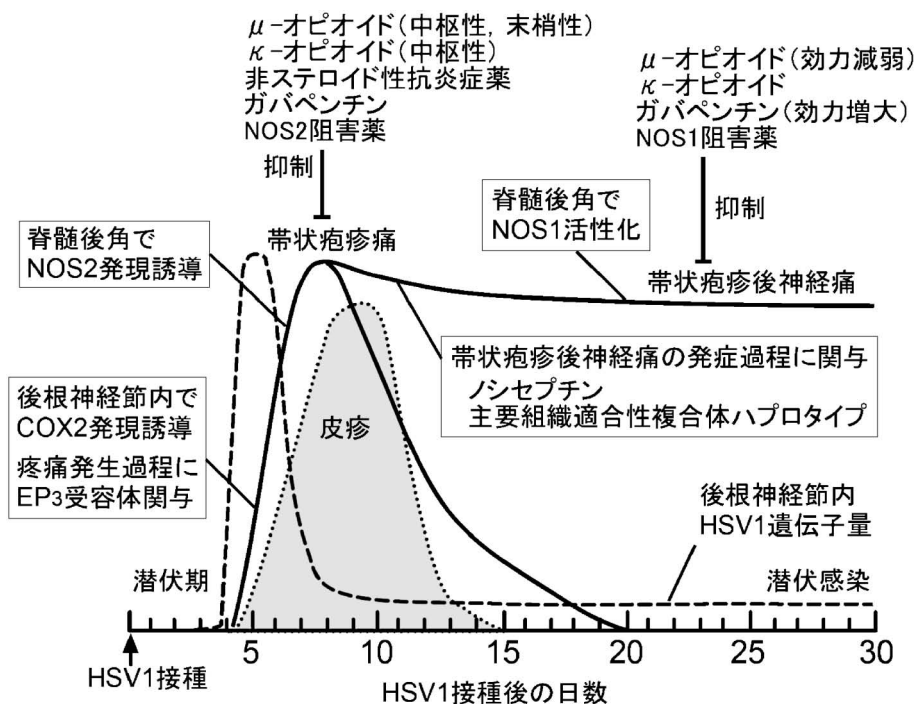


Fig. 2. Characterization of Mouse Models of Acute Herpetic Pain and Postherpetic Neuralgia

神経痛の予防を目的に帯状疱疹痛への適応を検討する意義が高いことを示している。

ヒトにおいて、特定の主要組織適合性複合体ハプロタイプの患者は、帯状疱疹の発症には差がないが、帯状疱疹後神経痛を発症し易い。マウスモデルでは、帯状疱疹痛の程度は C57BL/6J 系と BALB/c 系とで有意な差はなかったが、帯状疱疹後神経痛の発症率は、C57BL/6J 系が BALB/c 系に比較して有意に高かった。<sup>20)</sup> また、BALB/c 系マウスの主要組織適合性複合体ハプロタイプ H-2d のみを、C57BL/6J 系マウスのハプロタイプ H-2b に置換すると、帯状疱疹後神経痛の発症率が C57BL/6J 系と同程度にまで高くなった。<sup>20)</sup> BALB/c 系マウスよりも C57BL/6J 系マウスで神経節内への CD3 陽性 T 細胞の浸潤が顕著であったことから、T 細胞の関与する過剰な免疫反応が帯状疱疹後神経痛の発症率を高める一因である可能性が示唆された。

## 6. おわりに

HSV-1 の経皮接種を受けたマウスは、ヒトの帯状疱疹に類似した皮膚病変と疼痛様反応（アロディニア）を示し、一部は皮疹治癒後も長期間アロディニアが残存することを明らかにし、世界で初めての帯状疱疹痛と帯状疱疹後神経痛のモデルマウスを作出した（Fig. 2）。これらマウスモデルのアロディニアに対する薬物の効果は、ヒト臨床における成績と非常に類似しており、新しい鎮痛薬の開発並びに疼痛発生機序の解明に大いに寄与することが期待される。また、これまで不明であった帯状疱疹痛から帯状疱疹後神経痛への移行メカニズムを解明する足がかりとなることが期待できる。

**謝辞** 本総説で紹介した研究は、富山大学（旧富山医科薬科大学）・薬学部・薬品作用学研究室（現応用薬理学研究室）における成果であり、多大なる御指導と御鞭撻を賜りました倉石 泰教授、野島浩史教授（現奥羽大学薬学部）、安東嗣修准教授、及び教室員の皆様に深く感謝致します。また HSV-1 を御供与頂いた白木公康教授（富山大学・医学部）、プロスタノイド受容体欠損マウスを御供与いただいた成宮 周教授（京都大学・医学部）、また、貴重な試薬を御供与頂きました製薬会社の皆様にこの場をお借りして深く感謝申し上げます。

## REFERENCES

- 1) Watson C. P., *Contrib. Microbiol.*, **3**, 128–140 (1999).
- 2) Takasaki I., Andoh T., Shiraki K., Kuraishi Y., *Pain*, **86**, 95–101 (2000).
- 3) Takasaki I., Sasaki A., Andoh T., Nojima H., Shiraki K., Kuraishi Y., *Anesthesiology*, **96**, 1168–1174 (2002).
- 4) Kurokawa M., Shiraki K., *J. Traditional Med.*, **11**, 71–85 (1994).
- 5) Krohel G. B., Richardson J. R., Farrell D. F., *Neurology*, **26**, 596–597 (1976).
- 6) Gonzales G. R., *J. Pain Sympt. Manag.*, **7**, 320–323 (1992).
- 7) Takasaki I., Andoh T., Nitta M., Takahata H., Nemoto H., Shiraki K., Nojima H., Kuraishi Y., *Jpn. J. Pharmacol.*, **83**, 319–316 (2001).
- 8) Takasaki I., Nojima H., Shiraki K., Kuraishi Y., *Eur. J. Pharmacol.*, **550**, 62–67 (2006).
- 9) Rowbotham M. C., Reisner-Keller L. A., Fields H. L., *Neurology*, **41**, 1024–1028 (1991).
- 10) Watt J. W. G., Wiles J. R., Bowsher D. R., *Anaesthesia*, **51**, 647–651 (1996).
- 11) Lee S. H., Kayser V., Desmeules J., Guilbaud G., *Pain*, **57**, 233–240 (1994).
- 12) Field M. J., McCleary S., Hughes J., Singh L., *Pain*, **80**, 391–398 (1999).
- 13) Takasaki I., Suzuki T., Sasaki A., Nakao K., Hirakata M., Okano K., Tanaka T., Nagase H., Shiraki K., Nojima H., Kuraishi Y., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **309**, 36–41 (2004).
- 14) Takasaki I., Nojima H., Shiraki K., Sugimoto Y., Ichikawa A., Ushikubi F., Narumiya S., Kuraishi Y., *Neuropharmacology*, **49**, 283–292 (2005).
- 15) Takasaki I., Andoh T., Nojima H., Shiraki K., Kuraishi Y., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **296**, 270–275 (2001).
- 16) Kuraishi Y., Takasaki I., Nojima H., Shiraki K., Takahata H., *Life Sci.*, **74**, 2619–2626 (2004).
- 17) Sasaki A., Takasaki I., Andoh T., Nojima H., Shiraki K., Kuraishi Y., *J. Pharmacol. Sci.*, **92**, 329–336 (2003).
- 18) Sasaki A., Mabuchi T., Serizawa K., Takasaki

- I., Andoh T., Shiraki K., Ito S., Kuraishi Y.,  
*Neuroscience*, **150**, 459–66 (2007).
- 19) Sasaki A., Takasaki I., Andoh T., Shiraki K.,  
Takehima H., Takahata H., Kuraishi Y.,  
*Neuroreport*, **19**, 83–86 (2008).
- 20) Sato-Takeda M., Takasaki I., Takeda K.,  
Sasaki A., Andoh T., Nojima H., Shiraki K.,  
Kuraishi Y., Hanaoka K., Tokunaga K., Yabe  
T., *Anesthesiology*, **104**, 1063–1069 (2006).