

## 炎症性疼痛に関わる侵害受容ニューロン活動に対する “ルテイン”の慢性投与による抑制効果

○東海林 由巳子<sup>1</sup>, 小林 良太<sup>1</sup>, 宮村 菜子<sup>1</sup>, 久保田 喜子<sup>2</sup>  
魚津 伸夫<sup>2</sup>, 島津 徳人<sup>1</sup>, 武田 守<sup>1</sup>

<sup>1</sup>麻布大学 生命・環境科学部 食品生理学研究室, <sup>2</sup>(株)ファンケル総合研究所

### 【研究背景】

ルテイン (Lutein) は、カロテノイドと呼ばれる天然色素の一種で、ホウレンソウやブロッコリーなどの緑黄色野菜に含まれる食品成分であるとともに、(株)FANCLの「楽のび」(機能性表示食品)に含まれており、関節の痛みを和らげる効果が期待される健康食品の成分として知られている。

ルテインには、三叉神経節 (Trigeminal ganglion: TG) ニューロンの機械受容チャネル候補である Transient receptor potential ankyrin: TRPA1) の活性化により誘導される細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の上昇を抑制すること (Hovath et al., 2012; Kwan et al., 2009) が報告されている。また、ルテインは炎症時にアラキドン酸からプロスタグランジン E<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>: PGE<sub>2</sub>) を産生するシクロオキシゲナーゼ2 (Cyclooxygenase-2: COX-2) を抑制する効果が報告されている (Izumi-Nagai et al., 2015; Choi et al., 2006)。最近、我々は食品成分のひとつであるレスベラトロールを用いて三叉神経支配領域で発現する炎症性痛覚過敏とこれに関わる三叉神経脊髄路核尾側重核広作動域 (Trigeminal spinal nucleus caudalis: SpVc WDR) ニューロンの過興奮性がCOX-2の産生の抑制により緩和されることが示唆された (Sekiguchi et al., 2016)。

これらの知見より、ルテインの慢性投与により炎症性痛覚過敏とこれに関わる侵害受容ニューロンの過興奮が减弱される可能性が推測される。そこで本研究の目的は、*in vivo*条件下において、ラット三叉神経系の炎症モデルを用いて慢性炎症によるSpVc

WDRニューロンの過興奮を減弱するか否かを行動学的解析と電気生理学解析を用いて検証を行った。

### 【実験方法】

#### ① 行動学的解析:

Wisterラットの雄 (B.W.180~200g) を以下の3群に分けた。(1)溶媒 (生理食塩水) を顔面皮膚 (左口ひげ部分) へ皮下投与した対照群, (2)同部位にComplete Freund's Adjuvant (CFA) を投与した炎症群, (3)CFAの投与前日よりルテイン (10mg/kg, ip) を投与したルテイン投与群を作成した。行動学的記録は溶媒の投与前日から3日目の逃避反射の閾値を von Frey hairs を用いて測定して痛覚過敏の有無を同定し、ルテイン投与群では炎症に対する痛覚過敏が緩和されるか否かを検討した。また、各群における左口ひげ部分の腫脹の程度を定量化した。

#### ② 電気生理学解析:

電気生理学的記録では、各群のラットをペントバルビタール (45mg/kg B.W. i.p.) で麻酔し、SpVcに刺入した微小ガラス電極 (2%ポントミンスカイブルー含有0.5M酢酸Na水溶液) と交流アンプに接続し顔面皮膚への von Frey hairによる機械刺激 (非侵害・侵害) およびピンセットによる侵害性ピンチ刺激に反応するSpVc広作動域 (WDR) ニューロンの細胞外単一ユニット放電 (活動電位) を導出した。これらの細胞外単一ユニット活動をデータ解析装置PowerLabを用いてポストステミュラスヒストグラムを作成することにより解析した (Takehana et al., 2016)。

【結果】

行動学的解析：

正常群に比べてCFA投与による炎症群ラットの左口ひげ部分の腫脹は増大し、ルテイン (10mg/kg) を腹腔内に連日投与することで有意に減少する傾向がみられた ( $p<0.05$ )。CFA投与による炎症群ラットの von Frey Hairs に対する逃避反射閾値は正常群と比較して低下し、逃避反射閾値の低下はルテイン連日投与群 (10mg/kg, i.p.) により回復する傾向を示し、炎症誘導3日目において有意に正常群レベルに回復した。 ( $p<0.05$ )

電気生理学解析：

炎症群で観察された、顔面皮膚侵害刺激に応じる SpVc WDRニューロンの①機械刺激の閾値の低下、②機械刺激に対する放電頻度の増大、③自発放電頻度の増大、④侵害刺激後発射の増大、⑤受容野サイズの増大などの痛覚過敏に関するパラメーターはルテイン (10mg/kg, i.p.) 投与3日目に正常レベルに有意に回復した。 ( $p<0.05$ )

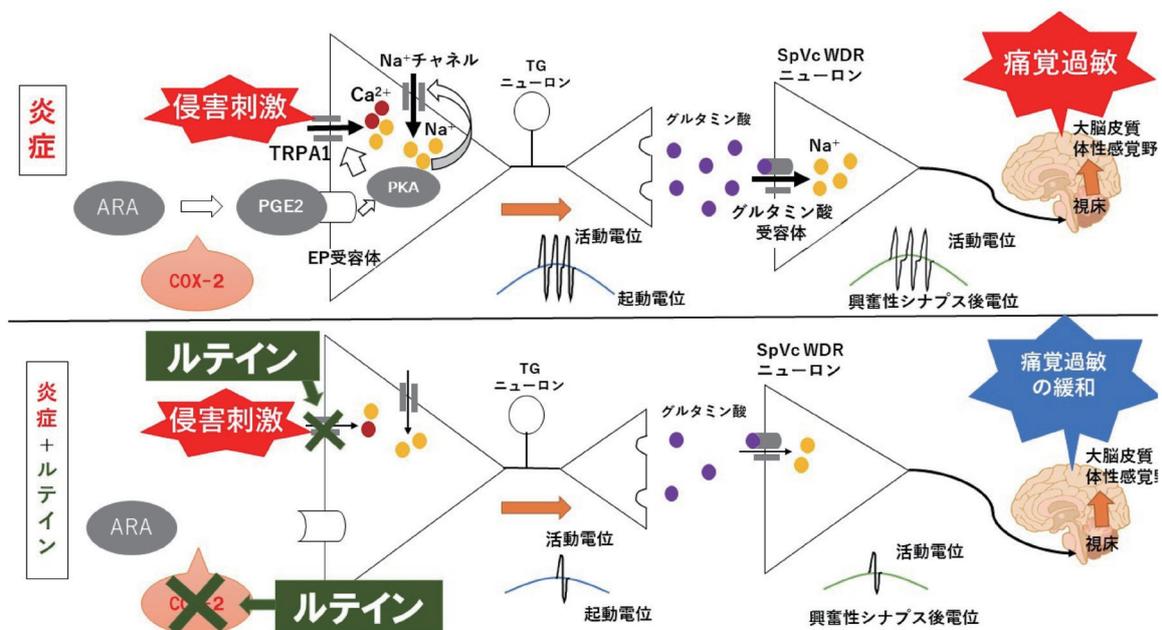
【結論と考察】

- 本実験により食品の化学成分であるルテインの慢性投与が炎症性疼痛に関わる侵害受容ニューロン活動をTRPA1やCOX-2シグナルカスケードを介する末梢性感作の抑制により炎症性痛覚過敏を減弱させることが示唆された。
- 本実験より、副作用のない食品由来成分のルテインが、鎮痛・鎮静薬の代替となる可能性、すなわち薬に頼らない安全性の高い治療「補完代替医療」に貢献する可能性が推察された。

【文献】

- Hovath et al., J Mol Neurosci 2012; 46: 1-9
- Izumi-Nagai et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 12: 2555-62
- Sekiguchi et al., Mol Pain 2016; 12:1-11
- Kwan et al., J Neurosci 2009; 15: 4808-19
- Choi et al., Nutrition 2006; 6: 668-71.
- Takehana et al., Brain Les Bull 2016; 120: 117-22

ルテインによる炎症性痛覚過敏の緩和効果(仮説)



組織炎症時において、ルテインは侵害機械刺激を受容するTRPA1チャンネルおよびCOX-2を抑制することで侵害受容ニューロンの末梢性感作を減弱させる。その結果、三叉神経節ニューロンから放出されるグルタミン酸などの神経伝達物質の放出を減少させることで、SpVc WDRニューロンの興奮を減少させ、高位の中枢への疼痛シグナルを減弱させ炎症性痛覚過敏を緩和すると推測される。(ARA：アラキドン酸/ PKA：プロテインキナーゼ A)