

ブラジキニン誘発末梢性痛覚過敏の発現における 内因性一酸化窒素の関与

中村明弘, 藤田 学, 塩見浩人

British Journal of Pharmacology, 117(3),
407-412 (1996)

Involvement of endogenous nitric oxide in the mechanism of bradykinin-induced peripheral hyperalgesia

Akihiro Nakamura, Manabu Fujita and Hirohito Shiomi

ABSTRACT When NO synthase (NOS) inhibitor was intradermally administered with bradykinin (BK) into the instep of rodent hind-paws, a dose-related suppression of BK-induced hyperalgesia in the rat assessed by the paw-pressure test was produced. The BK-induced hyperalgesia was abolished by both a guanylate cyclase inhibitor and a PKG inhibitor. The carrageenin-induced hyperalgesia was significantly attenuated by a NOS inhibitor in a dose-dependent manner. Activators of NO-cGMP pathway failed to produce any significant relieving effect on the nociceptive threshold. Concomitant administration of forskolin with 8-Br-cGMP induced significant hyperalgesia. In the superfusion experiment of a blister base on the instep of rodent hind-paws, intradermally administered BK significantly increased the outflow of both cGMP and cAMP. Concomitant administrations of a NOS inhibitor with BK significantly reduced the BK-induced outflow of cGMP without affecting the cAMP content. These results suggest that the NO-cGMP pathway is involved in the mechanism of BK-induced hyperalgesia, and an activation of both cGMP- and cAMP-second messenger system plays an important role in the production of peripherally induced mechanical hyperalgesia.

抄録 ラット後肢足甲部に加圧刺激を適用する試験において、ブラジキニン誘発痛覚過敏は、NO合成酵素阻害剤、グアニル酸シクラーゼ阻害剤、PKG阻害剤によって

有意に抑制された。カラゲニン誘発痛覚過敏もNO合成酵素阻害剤の投与により用量依存的に抑制された。NO-cGMP系だけを活性化しても痛覚過敏は発現しなかったが、cAMP系とcGMP系を共に活性化すると痛覚過敏が発現した。ラット後肢足甲部に水疱を作成し、その水疱底を灌流したところ、灌流液中に放出されるcAMPとcGMPはブラジキニンの皮内投与によって有意に増加した。またNO合成酵素阻害剤はブラジキニンによるcGMPの増加のみを抑制し、cAMPの増加には影響を及ぼさなかった。これらの結果より、ブラジキニン誘発痛覚過敏の発現にはNO-cGMP系の活性化が関与しており、さらに末梢性痛覚過敏の発現にはcGMP系とcAMP系の両セカンドメッセンジャー系の活性化が重要な役割を果たしていることが示唆された。