

**Pregabalin inhibits *in vivo* and  
*in vitro* cytokine secretion and  
attenuates spleen inflammation in  
Lipopolysaccharide/Concanavalin  
A -induced murine models of  
inflammation**

Eman Y. Abu-rish<sup>1\*</sup>, Ahmad T. Mansour<sup>2</sup>, Hebah T. Mansour<sup>1</sup>, Lina A. Dahabiyeh<sup>3</sup>,  
Shereen M. Aleidi<sup>1</sup> & Yasser Bustanji<sup>1,4</sup>

プレガバリンは生体内と生体外にてサイトカインの分泌を阻害し、リポ多糖およびコンカナバリンA誘発性の炎症モデルマウスの脾臓の炎症を軽減させる

日本大学板橋病院麻酔科

板谷 朋亮

# 背景

---

プレガバリン (PGB) とは

- 2004年にFDAによって承認された抗てんかん薬
- 日本では神経障害性疼痛、線維性筋痛症に適応されている
- 米国では神経障害性疼痛、線維筋痛症、全般性不安障害、てんかん部分発作の補助療法として適応されている
- 電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha 2\delta$ サブユニットと結合
- 似た機序の薬にはガバペンチン、ミロガバリンがある

# 背景

---

- 慢性疼痛：IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-2が上昇
- 線維筋痛症：IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1RA、IL-2が上昇
- てんかん：IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-2が上昇
- 全般性不安障害：IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-2が上昇
  
- LPS：マクロファージのTLR4を刺激しIL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ を産出させる
- ConA：T細胞を刺激しIL-2, TNF- $\alpha$ , IL-6の分泌を増加させる

(a)

Female BALB/c mice

ip injection



Control; NS

(n=18)



8 mg/kg PGB

(n=18)



16 mg/kg PGB

(n=18)

1 hr incubation

Each group was divided into 3 sub-groups

Control; NS

(n=6)

10 mg/kg ConA

(n=6)

0.1 mg/kg LPS

(n=6)

2 hr incubation

Blood Collection

Cytokine

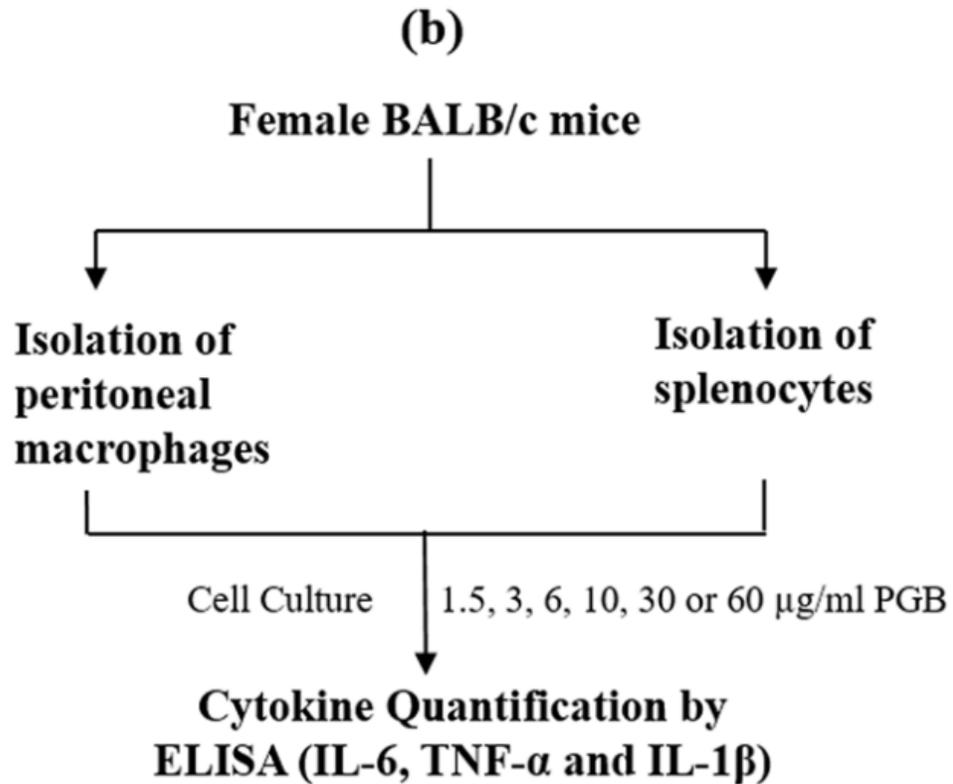
Quantification by  
ELISA (IL-6, TNF- $\alpha$ ,  
IL-1 $\beta$  and IL-2)

5 days of ip PGB  
or NS

Spleen  
Histology

# 方法 (in vivo)

- マウスを3つのグループに分ける（生食、8 mg/kgのPGB、16 mg/kgのPGBを腹腔内投与）
- 各グループを3つのサブグループに分ける（生食、0.1 mg/kg LPS、10 mg/kg ConAを腹腔内投与）
- 後眼窩静脈叢から血液採取
- 5日間生食または16 mg/kgのPGBを腹腔内投与し、脾臓を摘出



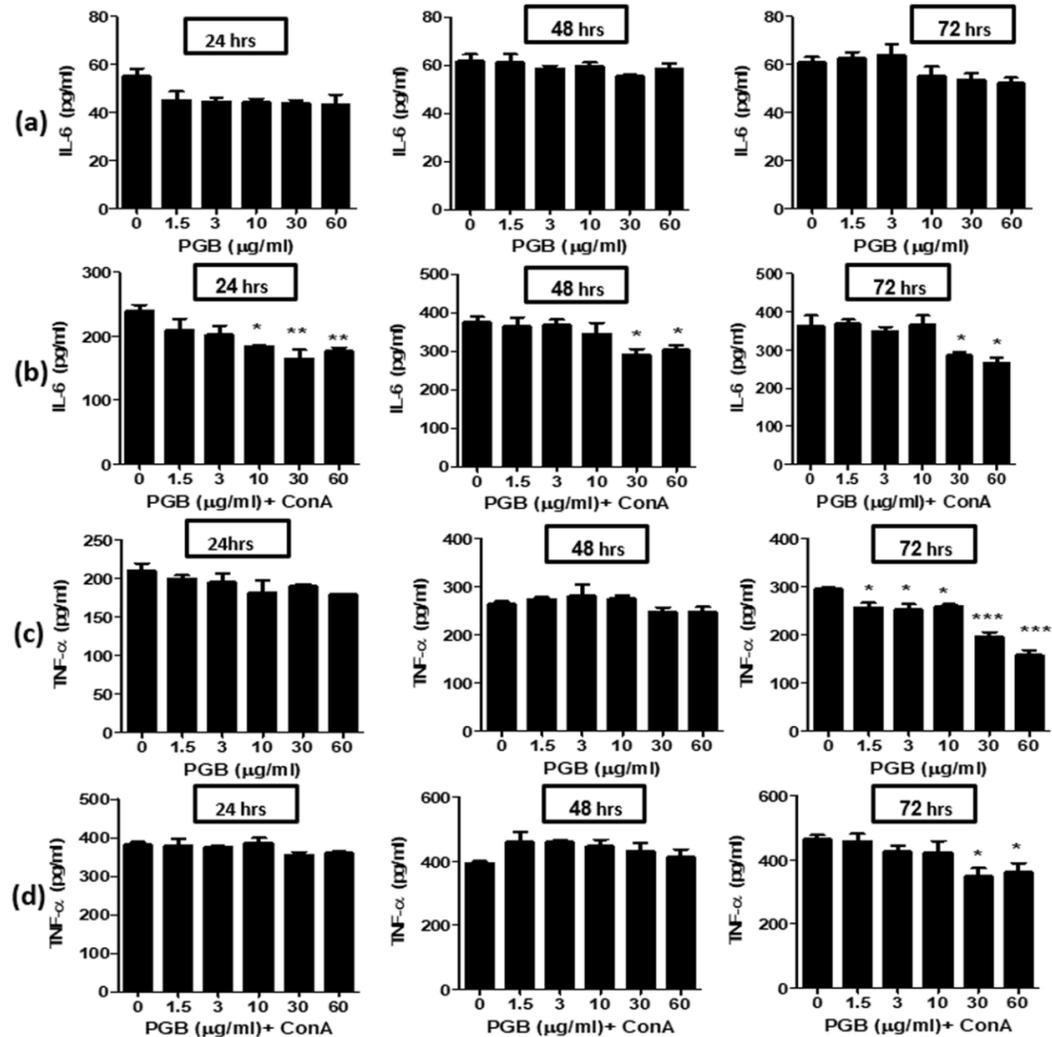
## 方法 (in vitro)

- 脾細胞、腹腔マクロファージ (PM) を培養
- 1.5, 3, 6, 10, 30, 60  $\mu\text{g/ml}$ のPGBで処理または未処理
- 脾細胞は1  $\mu\text{g/ml}$  ConAで処理または未処理
- PMは100  $\mu\text{g/ml}$  LPSで処理または未処理
- 24, 48, 72時間後に計測

# 結果 (in vitro)

## PGBの脾細胞への影響

- ConA誘発性のIL-6は優位に分泌が減少(左図(b))
- 未処理のIL-6では有意差なし(左図(a))
- 未処理のTNF- $\alpha$ , ConA誘発性のTNF- $\alpha$ は優位に分泌が減少(左図(c,d))



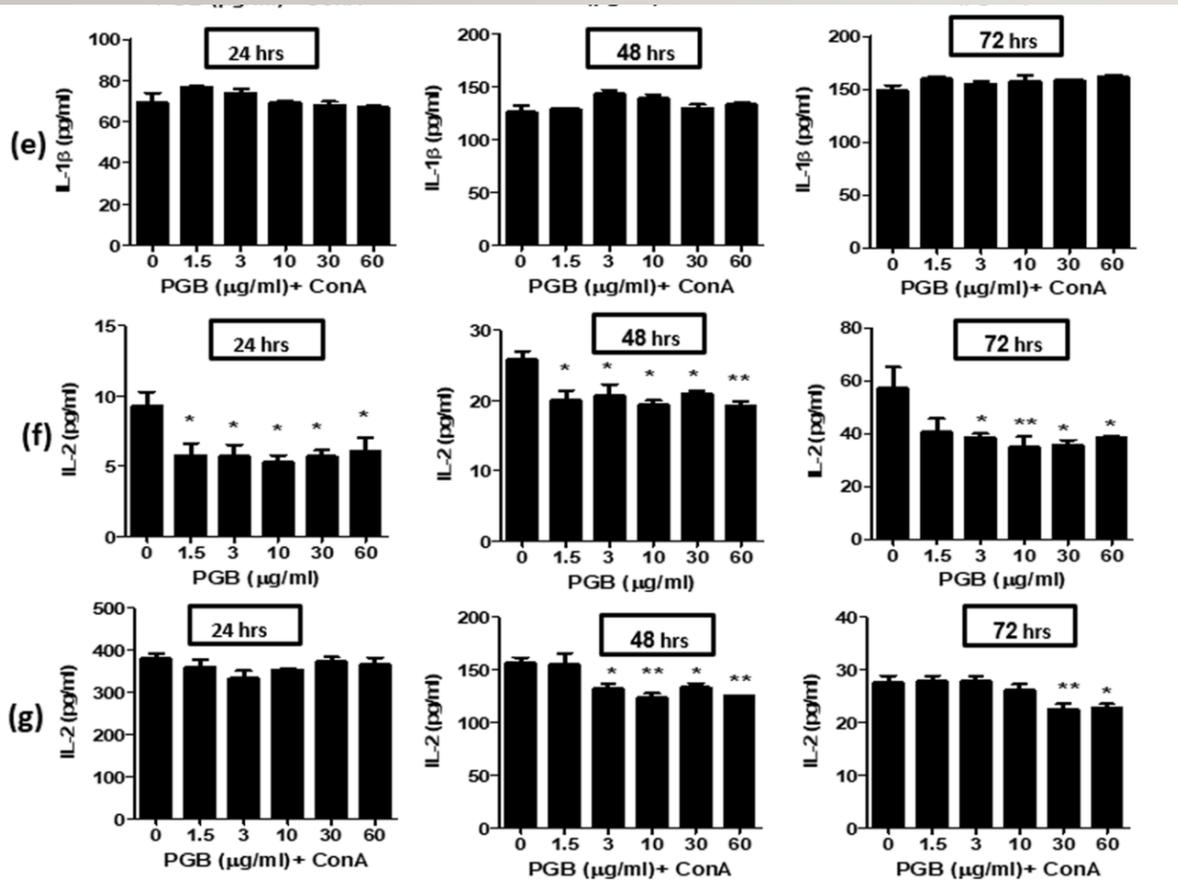
# 結果 (in vitro)

## PGBの脾細胞への影響

- ConA誘発性のIL-1 $\beta$ は有意差なし(左図(e))
- 未処理とConA誘発性ともにIL-2の分泌は優位に減少(左図(f, g))

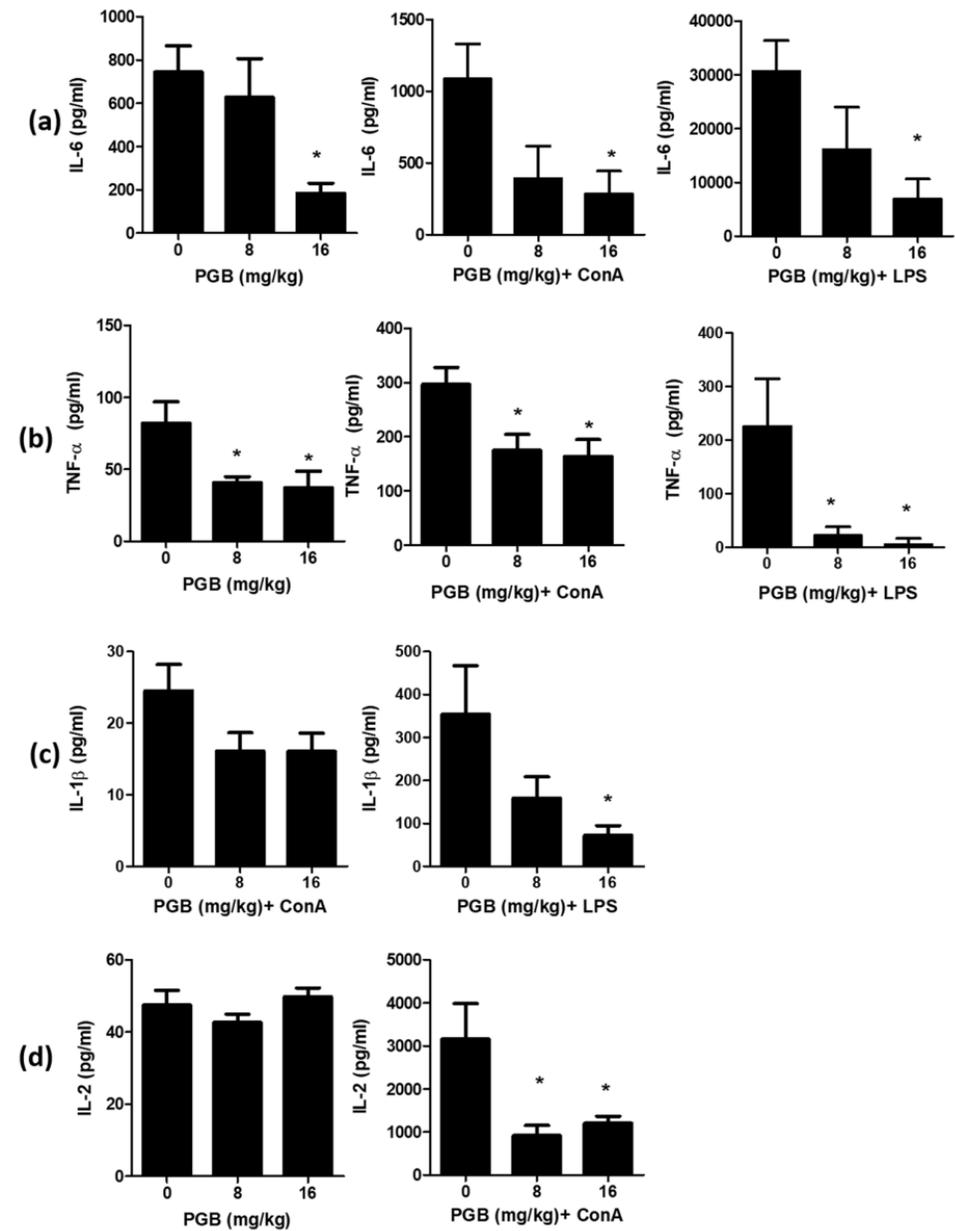
## PGBのPMへの影響

- 未処理、LPS誘発性ともにIL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ で有意差なし



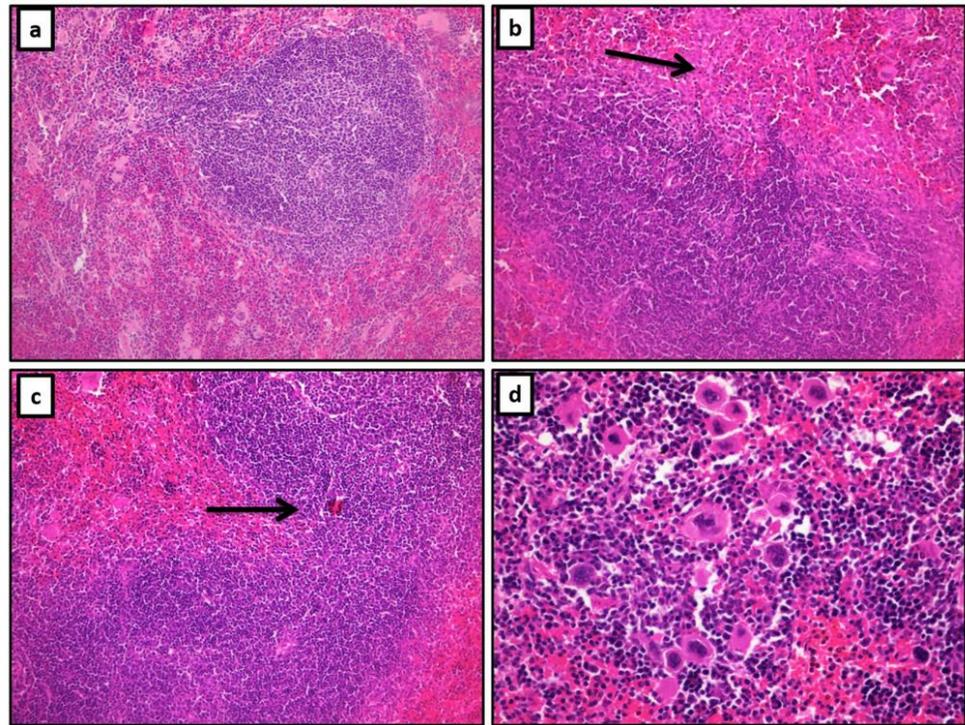
# 結果 (in vivo)

- 未処理, ConA誘発性, LPS誘発性にてPGBはIL-6を優位に減少させる(左図(a))
- 未処理, ConA誘発性, LPS誘発性にてPGBはTNF- $\alpha$ を優位に減少させる(左図(b))
- ConA誘発性, LPS誘発性にてLPS誘発性でのみPGBはIL-1 $\beta$ を優位に減少させる(左図(c))
- 未処理, ConA誘発性にて, ConA誘発性でのみPGBはIL-2を優位に減少させる(左図(d))



# 結果 (HISTOLOGY)

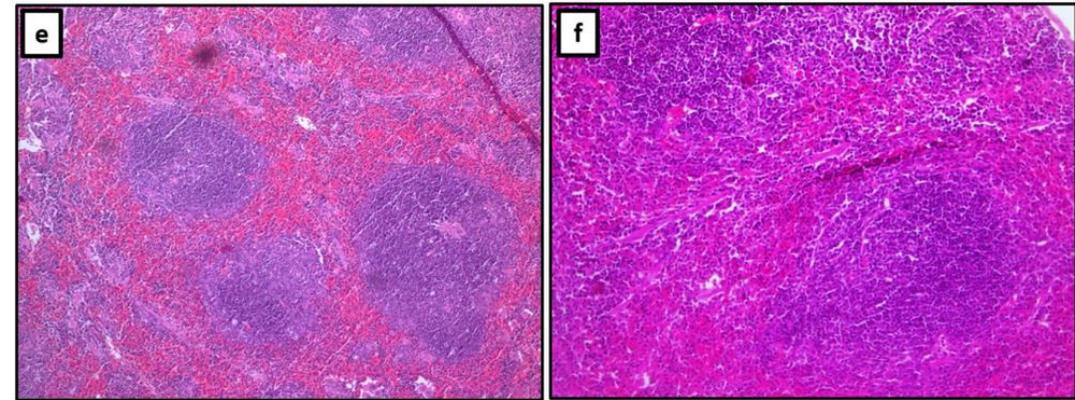
## 脾臓組織



- (a) 正常脾臓：Bリンパ球による白脾髄結節、少量のマクロファージと巨核球がある赤脾髄 (20x)
- (b) LPS投与群：マクロファージの増加(→)、脾結節の融合による白脾髄の拡張 (20x)
- (c) ConA投与群：脾結節の融合による白脾髄密度の増加(→) (20x)
- (d) ConA投与群：巨核球の増加 (40x)

# 結果 (HISTOLOGY)

---



- (e) **LPS+PGB**投与群：脾結節の融合もなく結節の大きさは正常、マクロファージと巨核球の増加もなし
- (f) **ConA+PGB**投与群：脾結節の融合もなく結節の大きさは正常、マクロファージと巨核球の増加もなし
- **PGB**単独では脾臓組織には変化なし

# 考察

---

- **PGB**がマイトジェン(**LPS/ConA**)に誘発されるサイトカイン分泌のみならず、基礎分泌も優位に減少させた→**NK-k $\beta$** の活性の調節や、免疫細胞における電位依存性カルシウムチャネルの影響の可能性
- **IL-1 $\beta$** と**TNF- $\alpha$** は**IL-6**が産出する誘導因子→**PGB**の阻害効果は**IL-6**に直接的に働き、**IL-1 $\beta$** と**TNF- $\alpha$** には間接的に働いている可能性
- **IL-2**はエフェクター**T**細胞、**B**細胞の増殖を促進する→**PGB**により免疫応答を変化させる可能性

# 展望

---

- **PGB**は臨床では長期治療に用いられているが、本研究では短期暴露であったため長期的な投与が抗炎症反応に対してどのように働くのか？
  - **CNS**内の炎症反応に対する**PGB**の影響はどうなっているのか？
- ↓
- **PGB**によるサイトカインへの影響はこれからさらなる研究が必要である