

種々の神経因性疼痛モデル

佐々木 淳, 倉石 泰

要約: 神経因性疼痛は長期間持続する難治性の疼痛である。持続的な痛みは患者の Quality of Life を著しく低下させることから、痛み自体が治療の対象となる。しかし、従来の鎮痛薬では疼痛を十分にコントロールすることは難しい。また、同一症状の疼痛でも疼痛発症機序は多様であり、同一の治療法の効果は一様ではない。神経因性疼痛モデルは数多く報告されており、末梢神経損傷するタイプ、病態特異的タイプ、化学療法薬誘発タイプに分けられる。ヒト同様、モデルによって疼痛発症機序に違いがあり、薬物の効果も大きく異なる。絞扼性神経損傷 (chronic constriction injury) モデル、坐骨神経部分損傷 (partial sciatic nerve ligation) モデル、脊髄神経結紮損傷 (spinal nerve ligation) モデルは、いずれも末梢神経損傷タイプの神経因性疼痛モデルであるが、疼痛の種類によっては発現のしやすさがモデル間で異なり、交感神経依存性やモルヒネ感受性にもモデル間で明らかな違いがある。神経栄養因子は3つのモデル全てで関与が報告されているが、substance P-neurokinin 受容体系と glutamate-N-methyl-D-aspartate 受容体系は、モデルによって、また疼痛の種類によって関与の程度が大きく異なる。各々のモデルでの疼痛機序は異なると考えることが重要であり、様々な神経因性疼痛のモデルで検討すること、そして、このようなモデル間の差がどのようにして生じるのかを明らかにすることが非常に重要である。

1. はじめに

私たちが日常生活で経験する痛みという感覚は、不快なものではあるが、生体にとって重要な警告信号でもある。痛みを感じることで、組織の損傷を未然に防ぐことができ、また、起こってしまった損傷の悪化を

防ぐことができる。急性痛は、非ステロイド性抗炎症薬、acetaminophen, オピオイド鎮痛薬、あるいは局所麻酔薬などで十分にコントロールすることができる。現在使われている鎮痛薬のほとんどすべてが、急性痛に対しての有効性から開発されたものである。一方、神経因性疼痛に代表される慢性痛は、疼痛が長期間持続するだけではなく、発生機序が急性痛とは大きく異なっている。慢性痛では明確な外傷や炎症が認められない場合も多く、非ステロイド性抗炎症薬やオピオイドに抵抗性のものが多い。慢性痛に有効な鎮痛薬を開発するには、何が疼痛の持続を引き起こしているのかを正確に理解し、それに対して薬理効果のある物質を探索していくことが必要である。慢性痛の研究を急速に進めたのは、有用なモデル動物の開発である。現在までに多くの神経因性疼痛モデルが報告されており、末梢神経を損傷するモデルからヒトと同様の疾患を発症させることによる疾患特異的な疼痛モデルまでバラエティーに富んだものが開発されている。本稿では、現在までに報告されている末梢性神経因性疼痛モデルを3つのカテゴリーに分け、それぞれ代表的なモデルの作製法と特徴を紹介する。

2. 外科的神経損傷による神経因性疼痛モデル

多くの神経因性疼痛モデルが報告されているが、中でも、坐骨神経やその近傍の神経を損傷するモデルが多い。ここではその代表的なモデルを紹介する。

1) 自傷行動 (autotomy) モデル

1979年に Wall らが報告した完全神経損傷タイプのモデルである(1)。後肢の末梢神経を切断 (完全神経損傷) すると断端に神経腫が形成されるとともに、その支配領域に一致して後肢の爪や指を噛む行動 (自傷行動) が観察される。自傷行動の程度は神経切断の方

キーワード: 慢性疼痛, 神経損傷, 糖尿病, 帯状疱疹, 化学療法

富山大学 薬学部 薬品作用学 (〒930-0194 富山市杉谷 2630)

e-mail: sakusaku@ms.toyama-mpu.ac.jp kuraisy@ms.toyama-mpu.ac.jp

原稿受領日: 2005 年 11 月 14 日, 会誌編集委員会依頼原稿

Title: Animal models of neuropathic pain. Author: Atsushi Sasaki, Yasushi Kuraishi

法や部位により異なる。この行動を自発痛に関連した行動ととらえ、その程度を評価する。無感覚部痛のモデルとされる。しかし、ヒトでは完全な末梢神経切断で自傷行動を示すことは極めて稀であることから、自傷行動を疼痛による反応とする考えには反論もある。また、過度に神経を切断することに対する倫理的問題もあり、現在はあまり使われていない。

2) 絞扼性神経損傷 (chronic constriction injury, CCI) モデル

1988年にBennettとXieによって報告された神経損傷モデルであり、Bennettモデルとも呼ばれる(2)。ラットの大腿中央部の坐骨神経をクロム処理した4-0縫合糸で緩く4カ所絞扼する(約1 mm 間隔で)ことにより作製する。絞扼部位は坐骨神経が三叉に分かれる近傍(中枢側)である。クロム自体の神経毒性が神経損傷に重要であり、クロム処理されていない縫合糸では疼痛は観察されない(3)。末梢神経の緩やかな圧迫による疼痛は臨床でもみられることから、CCIモデルは有用なモデルである。自傷行動モデルと異なり、CCIモデルでは刺激により引き起こされる反応により疼痛を評価できることから、このモデルの報告により、神経因性疼痛の研究は急速に進んだ。問題点としては、疼痛様反応の発症率が高くないことと、絞扼の程度を一定にするのが難しいことがあげられる。

3) 坐骨神経部分損傷 (partial sciatic nerve ligation, PSL) モデル

1990年にSeltzerらによって報告されたモデルであり、Seltzerモデルとも呼ばれる(4)。ラットの大腿上部の坐骨神経の1/2～1/3を8-0絹糸できつく結紮することにより作製する。坐骨神経の結紮はCCIモデルよりも中枢側で行う。CCIモデル同様、痛覚過敏、アロディニア、自発痛の徴候が観察される。作製手技が簡単であり、マウスにも応用できることから、広く用いられている神経因性疼痛モデルである。しかし、個体毎に結紮部位と程度が異なってしまうため、疼痛の発生機序などの解析では結果のバラツキの原因となる。

4) 脊髄神経結紮損傷 (spinal nerve ligation, SNL) モデル

1992年にKimとChungによって報告されたモデルであり、Chungモデルとも呼ばれる(5)。坐骨神経を形成している第4～6腰部(L4～6)脊髄神経のうち、L5とL6脊髄神経を6-0絹糸できつく結紮することで作製する。注意点としては、L4脊髄神経を傷つけないことである。L4脊髄神経を傷つけると後肢が完全に麻痺して実験に使用できなくなる。週齢が若いラッ

トほどアロディニアと痛覚過敏が発現しやすい(6)。SNLモデルは、他のモデルに比べ手技が困難であるが、結紮部位や損傷の程度をCCIやPSLに比べ一定にできる。また、損傷神経と非損傷神経が脊髄神経レベルで明確に分かれているので、疼痛の発生機序などの解析で安定した結果を得やすいことが利点である。CCI、PSNLおよびSNLモデルの全てがマウスにも応用されており(7-9)、現在では神経因性疼痛モデルの報告のほとんどがこれら3つのモデルのいずれかを使用している。

5) 神経枝結紮損傷 (spared nerve injury/nerve branch ligation injury) モデル

2000年にDecosterdとWoolfによって報告されたモデルである(10)。坐骨神経の側枝である総腓骨神経 common peroneal nerve と脛骨神経 tibial nerve をともに5-0絹糸できつく結紮することにより作製する。腓腹神経 sural nerve は結紮せずに残す。皮膚のレベルで損傷部位と非損傷部位を明確に区別できることが利点である。

3. CCI, PSLおよびSNLモデルの比較

現在では神経因性疼痛モデルの報告のほとんどがCCI、PSLおよびSNLモデルのいずれかを使用している。ここでは、これらモデルを比較し、類似点と相違点について述べる。

1) 発現する疼痛の種類と程度

これら3つのモデルでは観察される疼痛様反応の種類に大きな違いはないが、詳細に比較するとモデルによって疼痛様反応の発現しやすさに違いがある。機械的痛覚過敏(11-14)と熱的痛覚過敏(15,16)の程度に明らかな違いはみられない。しかし、機械的アロディニアはSNLで顕著であり、CCIはこの3つのモデルの中では最も弱い(17,18)。冷的アロディニアはSNLとPSLモデルよりもCCIモデルの方が発現しやすい(2,4,17,18)。自傷行動がCCIモデルの約70%で観察されるが、PSLとSNLモデルでは全くみられない(2,4,5)。このように、これらモデルは神経の損傷部位や程度が異なるだけでなく、発症する疼痛様反応の程度に違いがある(表1)。

2) 損傷神経と自発放電

3つのモデルで障害を受ける神経線維のタイプに違いがある。CCIモデルではA β 線維、A δ 線維およびC線維のうち、A β 線維で最も障害がひどく、C線維はあまり障害を受けない(19)。しかし、PSLとSNLモデルでは全てのタイプの神経線維が障害を受ける。また、異所性自発放電は、CCIモデルでは損傷した有

髄神経でのみ起こるのに対し、SNLモデルでは切断されていない無髄神経でも起こる(20,21)。

3) モルヒネ感受性

モデルによってモルヒネに対する感受性が異なる。CCIモデルの機械的アロディニアと熱的痛覚過敏はモルヒネの脊髄くも膜下腔内投与で顕著に抑制される。しかし、PSLとSNLモデルでは無効または軽度の効果しか示さない(16,22-26)。臨床ではモルヒネに抵抗性であることが多いことから、PSLとSNLモデルの方がCCIモデルよりも臨床に近いモデルとする考えもある(表1)。

4) 交感神経依存性

神経因性疼痛患者の障害神経部位において、交感神経線維の分布の増加と、疼痛への関与が報告されている(27)。神経交感神経節(L2より尾側)の外科的切除による影響は、SNLモデルで顕著であり、CCIモデルでは影響が最も少ない(8,17,28)。また、L4とL5後根神経節において、交感神経線維数と交感神経線維に囲まれた神経細胞体数がSNLモデルで最も顕著に増加し、CCIモデルでは最も変化が少ない(18)。以上のように、交感神経依存性はモデル間で異なる(表1)。

表1 CCI, PSL および SNL モデルの比較

モデル	CCI	PSL	SNL	文献
機械的アロディニア	弱	中	強	17, 18
冷的アロディニア	強	中	弱	2, 4, 17, 18
交感神経依存性	弱	中	強	17, 18, 28
モルヒネ感受性	強	弱	弱	16, 22~26

CCI: Chronic constriction injury (絞扼性神経損傷)。PSL: Partial sciatic nerve ligation (坐骨神経部分損傷)。SNL: Spinal nerve ligation (脊髄神経結紮損傷)。

5) Substance P (SP) とNK1タキキニン受容体

SPは一次感覚神経に発現する神経伝達物質であり、NK1受容体は主に脊髄後角ニューロンに発現している。SPの高親和性受容体である。神経損傷により、SPとNK1受容体ともに発現が増加することから、神経因性疼痛への関与が示唆される(8,29)。NK1受容体拮抗薬はCCIモデルの機械的アロディニアと痛覚過敏を抑制することが報告されている(30,31)が、PSLとSNLモデルでの報告はない。NK1受容体欠損マウスでは、野生型マウスと同様にPSLの機械的アロディニア、SNLの熱的痛覚過敏を発症することが報告されている(32,33)(表2)。以上より、SPとNK1受容体の関与はモデルによって異なるといえる。

6) Glutamate (Glu) とNMDA受容体

一次感覚神経の中枢終末から放出されるGluは興奮性アミノ酸であり、NMDA受容体を介して脊髄後角ニューロンを過敏状態にする。NMDA受容体拮抗薬MK-801の脊髄くも膜下腔内投与はCCIモデルでは強い抗アロディニア効果を示すが、SNLモデルではほとんど効果がない(22,34,35)。一方、熱的痛覚過敏に対しては、CCIとSNLモデルでは有効であるが、PSLモデルでは効果はない(15,22,36,37)(表2)。Glu-NMDA受容体系の関与はモデル間、さらには疼痛の種類によっても異なる。

7) 神経栄養因子

神経栄養因子は、交感神経終末の発芽に関与していることが報告されている。また、脊髄後角において神経伝達物質としても機能する。CCIモデルではnerve growth factor (NGF)の中和抗体が熱的痛覚過敏を軽減する(38)。PSLモデルでは、brain-derived neurotrophic factor (BDNF)欠損マウスでは機械的アロディニアと熱的痛覚過敏が軽減する(39)。SNLモデルではNGF, BDNF, neurotrophin-3の中和抗体が機

表2 CCI, PSL および SNL モデルの機械的アロディニアと熱的痛覚過敏発症に関与する因子の比較

モデル	疼痛タイプ	SP-NK ₁ 受容体	Glu-NMDA 受容体	神経栄養因子
CCI モデル	アロディニア	○	○	—
	痛覚過敏	○	○	○
PSL モデル	アロディニア	×	—	○
	痛覚過敏	—	×	○
SNL モデル	アロディニア	—	△	○
	痛覚過敏	×	○	—
文献		30 ~ 33	15, 22, 34 ~ 37	38 ~ 40

CCI: Chronic constriction injury (絞扼性神経損傷)。PSL: Partial sciatic nerve ligation (坐骨神経部分損傷)。SNL: Spinal nerve ligation (脊髄神経結紮損傷)。○: 関与する。×: 関与しない。△: 関与しないまたは一部関与。—: no data。

械的アロディニアを軽減する(40). 神経栄養因子は広く神経因性疼痛に関与していることが示唆される.

4. 疾患特異的な神経因性疼痛モデル

糖尿病と帯状疱疹は神経因性疼痛を合併する代表的疾患である. 糖尿病患者の半数以上で神経因性疼痛がみられる(41). 帯状疱疹は, 感覚神経節に潜伏感染していた水痘・帯状疱疹ウイルスが再活性化することにより生じ, 皮膚節内に帯状の皮疹と強い疼痛を生じることが特徴である. 大部分の患者では皮膚病変の治癒とともに疼痛も消失するが, 帯状疱疹痛患者の約10~30%では, 帯状疱疹治癒後も疼痛が長期間残存する帯状疱疹後神経痛に移行する(42). 帯状疱疹後神経痛では疼痛により社会生活が阻害されることも珍しくない(42).

1) 有痛性糖尿病性ニューロパシー (painful diabetic neuropathy) モデル

糖尿病モデルには, インスリン欠損動物 (BB ラット, NOD マウス) (43-46), インスリン抵抗性マウス (ob/ob マウス, db/db マウス) (47-49), 薬物 (ストレプトゾトシン, alloxan) による膵β細胞障害モデルがある(50-53). いずれも神経痛様症状を示すが, 疼痛のモデルとしてはストレプトゾトシン誘発型が最も使用されている. ラットでは50~70 mg/kgの用量で腹腔内あるいは皮下に単回投与すると, 機械的痛覚過敏・アロディニアが発現する(50, 52, 53). 熱刺激に対する反応は過敏と鈍麻の報告があり一定しない(50, 52). マウスではアロディニアと熱的痛覚過敏を発症するという報告(200 mg/kg, 腹腔内投与) (54) と, 触覚不全と熱的痛覚鈍麻が発症するという, 相反する報告(180 mg/kg, 腹腔内投与) (55) がある.

2) 帯状疱疹後神経痛 (postherpetic neuralgia) モデル

水痘・帯状疱疹ウイルスには, ヒトと同様の感染様式の *in vivo* の感染モデルはない. しかし, 著者らは, 水痘・帯状疱疹ウイルスと同じヘルペス科に属する単純ヘルペスウイルスI型 (HSV-1) を用いて, 帯状疱疹様皮膚病変と機械的アロディニアを発症する帯状疱疹後神経痛のマウスモデルの開発に成功した(56). マウスの後肢 (膝関節下部) の表皮を10本に束ねた27G注射針で乱切後, HSV-1 溶液 (1×10^6 pfu/site) を塗布することで作製する. 皮疹発現とともに機械的アロディニアが観察され, 約半数のマウスは, 皮膚病変の治癒後も長期間, 機械的アロディニアが残存する. 機械的アロディニアは, ジクロフェナクが無効でモルヒネの鎮痛効果が減弱するなど, 薬理学的性質がヒト

の帯状疱疹後神経痛に類似している(56). なお, ラットではHSV-1接種で皮疹も疼痛様反応も生じない(57). 英国のグループが, 水痘・帯状疱疹ウイルスを感染させたCV-1細胞をラットに接種してアロディニアと痛覚過敏を生じることを報告している(58). しかし, このモデルでは皮疹が観察されず, ヒトと原因ウイルスが同一であること以外, ヒトとの共通点はない.

5. 抗腫瘍薬による疼痛モデル

化学療法では, 薬物による副作用が治療の継続を困難にする. 末梢神経損傷による疼痛はその代表的なものであり, ビンカアルカロイド, paclitaxel, 白金製剤で問題となることが多い. また, 一部の患者では, 治療を中止しても疼痛が持続する(59). 疼痛発症機序は不明な点が多く, 予防や治療に有効な薬は現在のところ見つかっていない. 近年, 抗腫瘍薬による疼痛モデルの報告が増加しているが, 薬物効果や疼痛発症機序に関する研究は他のモデルに比べ不十分であり, 今後の研究が待たれる.

ビンカアルカロイドであるビンクリスチンは急性白血病や神経細胞種, リンパ腫の治療に使われる. 抗腫瘍作用は細胞内タンパク質, 特にチューブリンと結合し, 分裂阻止を起こすことによる. ビンクリスチン治療を受けている患者のほとんどが, 神経痛症状を訴える(59). ビンクリスチンで疼痛を誘発するモデルはいくつかある. ラットでは, 0.05~0.2 mg/kgを数日間腹腔内あるいは静脈内投与することで疼痛様反応が出現する(60-63). 機械刺激に対する痛覚過敏・アロディニアが発現するが, 熱刺激に対する反応に関しては, 過敏, 鈍麻, 不変と矛盾する報告がある. ビンクリスチン投与により末梢神経が膨大し, 疼痛との関与が示唆されている(64, 65). 抗痙攣薬 gabapentin はほとんどの神経因性疼痛モデルで有効性が報告されているが, ビンクリスチンによる機械的アロディニアには無効である(66).

セイヨウイチの樹皮から発見された paclitaxel は, 現在最も幅広く使用されている抗腫瘍薬である. 抗腫瘍作用は, ビンクリスチン同様, チューブリンと結合して細胞分裂を抑制することによるが, チューブリンとの結合部位はビンクリスチンとは異なる. 神経痛は paclitaxel 治療を受けている患者の50%以上で発症する(67). ラットでは, 0.1~2.0 mg/kgを数日間腹腔内投与することで疼痛様反応が観察される(62, 68, 69). 機械的痛覚過敏・アロディニア, 熱的痛覚過敏, 冷的アロディニアなど多様な疼痛様反応を生じる.

シスプラチンは白金製剤であり, 抗腫瘍効果は, その水和性物質がDNAと結合し, DNAの複製を阻害

することによる。シスプラチンによる神経痛は10年以上も続くことがある(70)。末梢神経のアポトーシスが神経毒性に関与していることが示唆されている(71, 72)。ラットでは、1あるいは2 mg/kgを数日間腹腔内投与(3日毎に計10回)することで機械的痛覚過敏とアロディニアが発現する(73)。ビンクリスチンとpaclitaxelはマウスにも応用可能であることが報告されているが(74, 75)、シスプラチンはマウスでは疼痛鈍麻の報告があるが、痛覚過敏の報告はない(76)。

6. まとめ

神経因性疼痛の患者は同様な症状を呈していたとしても、治療効果は同じではない場合が多い。神経因性疼痛の症状が類似しても、発症あるいは維持のメカニズムは症例によって異なることが推測される。動物モデルでも、CCI, PSLおよびSNLモデルの間で、疼痛への交感神経系の関与の程度と薬物の効果に違いがある。神経損傷の部位や程度の違いが疼痛の発症機序に影響することから、有痛性糖尿病性ニューロパシーや帯状疱疹後神経痛では疼痛の発症機序は多様であろう。したがって、各々の神経因性疼痛の動物モデルでの疼痛機序はお互いに異なっていると考えることが重要であり、様々な神経因性疼痛の動物モデルで解析し、モデル間の差異がどのようにして生じるのかを明らかにすることが必要である。また、研究を始めるにあたって、どの動物モデルが適しているかを考えることは、重要な問題である。臨床の場面では、一般的にアロディニアがみられるが、痛覚過敏が見られることは必ずしも多くない。アロディニアは衣服が擦れるなど日常生活で避けられない刺激により生じるためにそのコントロールは治療上大切であるが、日常生活では侵害刺激は回避することが可能であるため痛覚過敏が問題となることは比較的少ない。したがって、動物実験における疼痛評価の指標としては、痛覚過敏よりもアロディニアの方がより重要であると思われる。また、遺伝子改変動物の作製はラットよりもマウスの方が容易である。研究の目的を十分に考え、どのモデルをどの動物で用いるかを考える必要がある。

文 献

- 1) Wall PD, et al. Pain. 1979;7:103-111.
- 2) Bennett GJ, et al. Pain. 1988;33:87-107.
- 3) Maves TJ, et al. Pain. 1993;54:57-69.
- 4) Seltzer Z, et al. Pain. 1990;43:205-218.
- 5) Kim SH, et al. Pain. 1992;50:355-363.
- 6) Chung JM, et al. Neurosci Lett. 1995;183:54-57.
- 7) Shimoyama M, et al. Pain. 2002;99:67-174.
- 8) Malmberg AB, et al. Pain. 1998;76:215-222.
- 9) Mabuchi T, et al. J Neurosci. 2004;24:7283-7291.
- 10) Decosterd I, et al. Pain. 2000;87:149-158.
- 11) Robinson I, et al. Neurosci Lett. 2004;368:107-111.
- 12) Bomholt SF, et al. Neuropharmacology. 2005;48:252-263.
- 13) Cho HS, et al. J Korean Med Sci. 2002;17:225-229.
- 14) Begon S, et al. Anesthesiology. 2002;96:627-632.
- 15) Mao J, et al. Brain Res. 1992;598:271-278.
- 16) Yamamoto T, et al. Anesthesiology. 1999;90:1382-1391.
- 17) Kim KJ, et al. Exp Brain Res. 1997;113:200-206.
- 18) Lee BH, et al. Exp Brain Res. 1998;120:432-438.
- 19) Munger BL, et al. Exp Neurol. 1992;118:204-214.
- 20) Kajander KC, et al. J Neurophysiol. 1992;68:734-744.
- 21) Wu G, et al. J Neurosci. 2001;21:RC140.
- 22) Wegert S, et al. Pain. 1997;71:57-64.
- 23) Nielsen CK, et al. Pain. 2005;118:112-124.
- 24) Lee YW, et al. Neurosci Lett. 1995;199:111-114.
- 25) Bian D, et al. Neuroreport. 1995;6:1981-1984.
- 26) Rashid MH, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2004;309:380-387.
- 27) Bickel A, et al. Pain. 2000;84:413-419.
- 28) Kim SH, et al. Pain. 1993;55:85-92.
- 29) Marchand JE, et al. Pain. 1994;58:219-231.
- 30) Field MJ, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2002;303:730-735.
- 31) Gonzalez MI, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2000;294:444-450.
- 32) Martinez-Caro L, et al. Neuroreport. 2000;11:1213-1217.
- 33) Mansikka H, et al. Exp Neurol. 2000;162:343-349.
- 34) Sung B, et al. J Neurosci. 2003;23:2899-2910.
- 35) Chaplan SR, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1997;280:829-838.
- 36) Mao J, et al. Pain. 1995;61:353-364.
- 37) Yamamoto T, et al. Anesthesiology. 1997;87:1145-1152.
- 38) Ro LS, et al. Pain. 1999;79:265-274.
- 39) Yajima Y, et al. J Neurochem. 2005;93:584-594.
- 40) Deng YS, et al. Exp Neurol. 2000;164:344-350.
- 41) Dyck PJ, et al. Neurology. 1993;43:817-824.
- 42) Dworkin RH, et al. Pain. 1996;67:241-251.
- 43) Wuarin-Bierman L, et al. Diabetologia. 1987;30:653-658.
- 44) Sima AA. Acta Neuropathol (Berl). 1980;51:223-227.
- 45) Mosseri R, et al. Metabolism. 2000;49:321-325.
- 46) Pieper GM, et al. Eur J Pharmacol. 2000;401:375-379.
- 47) Meyerovitch J, et al. J Clin Invest. 1991;87:1286-1294.
- 48) Takeshita N, et al. Pharmacol Biochem Behav. 1998;60:889-897.
- 49) Kamei J, et al. Life Sci. 1998;62:PL1-PL6.
- 50) Fox A, et al. Pain. 1999;81:307-316.
- 51) Lee JH, et al. Physiol Behav. 1990;47:225-230.
- 52) Chen SR, et al. J Neurophysiol. 2002;87:2726-2733.
- 53) Ahlgren SC, et al. Neuroscience. 1993;52:1049-1055.
- 54) Rashid MH, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2003;306:709-717.
- 55) Wright DE, et al. J Peripher Nerv Syst. 2004;9:242-254.
- 56) Takasaki I, et al. Anesthesiology. 2002;96:1168-1174.
- 57) Shiraki K, et al. Neurosci Res. 1998;31:235-240.
- 58) Fleetwood-Walker SM, et al. J Gen Virol. 1999;80:2433-2436.
- 59) Quasthoff S, et al. J Neurol. 2002;249:9-17.
- 60) Aley KO, et al. Neuroscience. 1996;73:259-265.
- 61) Authier N, et al. Neuroreport. 1999;10:965-968.
- 62) Flatters SJ, et al. Pain. 2004;109:150-161.
- 63) Weng HR, et al. Pain. 2003;103:131-138.
- 64) Tanner KD, et al. J Comp Neurol. 1998;395:481-492.
- 65) Topp KS, et al. J Comp Neurol. 2000;424:563-576.
- 66) Luo ZD, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2002;303:1199-1205.
- 67) Rowinsky EK, et al. J Natl Cancer Inst Monogr. 1993;15:107-115.
- 68) Polomano RC, et al. Pain. 2001;94:293-304.
- 69) Dina OA, et al. Neuroscience. 2001;108:507-515.
- 70) Strumberg D, et al. Ann Oncol. 2002;13:229-236.
- 71) Fischer SJ, et al. Neurosci Lett. 2001;308:1-4.
- 72) McDonald ES, et al. Neurobiol Dis. 2002;9:220-233.
- 73) Authier N, et al. Neurosci Lett. 2000;291:73-76.
- 74) Smith SB, et al. Life Sci. 2004;74:2593-2604.
- 75) Fukuizumi T, et al. Neurosci Lett. 2003;343:89-92.
- 76) Verdu E, et al. Muscle Nerve. 1999;22:329-340.