

平成21年4月1日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2006～2010

課題番号：18077002

研究課題名（和文） センサー機能のモーダルシフトによる触覚受容の病的変化のメカニズム

研究課題名（英文） Ailing change of touch perception to pain sensation as a result of modal shift of sensor function; identification of the mechanism.

研究代表者

田邊 勉 (TANABE TSUTOMU)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：70183069

研究分野：神経科学

科研費の分科・細目：神経科学・神経化学/神経薬理学

キーワード：分子センサー； 触覚； 神経因性疼痛； アロディニア； 痛覚過敏； 細胞感覚

1. 研究計画の概要

本研究は“触→痛”への応答変換に関与するセンサー分子群（伝達物質受容体、チャネル、トランスポーター、リン酸化酵素、脱リン酸化酵素など）の単離と、センサー機能のモーダルシフトによる触覚受容の病的変化のメカニズムを明らかにすることである。一方、これまでの予備実験から、脊髄と脳組織においては異なったメカニズム（異なったセンサー分子群のモーダルシフト）が働いていることが示唆されているので、スクリーニングは脊髄組織（脊髄と後根神経節）と脳組織（大脳皮質、中脳、延髄、視床）、の両方について行い両者の結果を比較検討するとともに、両システム間に相乗、あるいは相加効果があるのかを検討する。

2. 研究の進捗状況

末梢型ベンゾジアゼピン受容体（PBR）mRNAの発現量が神経損傷（SNL）マウス脊髄において上昇していることがDNAチップ解析、定量的RT-PCR解析により明らかになった。そこで損傷脊髄におけるPBR蛋白の発現パターンを解析したところ、PBRは非損傷サイドにおいてその発現量は非常に低く、損傷サイドの脊髄において有意差の認められない程度のかすかな発現上昇を示すことが明らかとなった。一方、これまでの報告通り損傷サイドの脊髄においてミクログリアの著しい集積が認められた。我々はまずPBRの発現上昇と神経因性疼痛との間に何らかの因果関係があるのかどうかを検証するためにPBRの拮抗薬であるPK11195の神経因性疼痛への影響を検討した。するとPK11195は神経因性疼痛

に伴う、機械性アロディニアと熱性痛覚過敏症状を軽減することが明らかとなった。PBRの生理機能として重要なのはコレステロールをミトコンドリアへと輸送するトランスポーター機能である。運ばれたコレステロールは代謝されプロゲステロンへと変換され、さらに代謝されるとGABA_A受容体のアゴニスト作用を持つアロプレグナノロンへと変換する。そこでPK11195による鎮痛効果がニューロステロイド合成の減少、それに伴う、プロゲステロン受容体あるいはGABA_A受容体活性化の低下によるものかどうかを検討した。その結果、プロゲステロンはPK11195による鎮痛効果に何の影響も及ぼさないことが明らかとなった。それに対しアロプレグナノロンは、PK11195による機械性アロディニアの軽減には何ら影響を与えなかったが、熱性痛覚過敏の軽減作用を抑制した。したがってGABA_A受容体活性化の抑制作用がPK11195による神経因性疼痛抑制作用において部分的に貢献していることが示唆された。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

（理由）神経因性疼痛モデルマウス（SNLマウス）を、評価系として用いた行動薬理学的な解析により、これまでに10個のセンサー分子群の単離に成功した。現在、特に脳を中心に更なるスクリーニングを継続している。それと平行して個々の単離した分子に関し、どのようなメカニズムで触刺激が痛み受容へとモーダルシフトを起こすのかに関して、SNLマウスの後根付き脊髄標本を用いた電気生理学的解析により明らかにしようとする

を行っている。単離してきた分子群は、神経損傷(SNL手術)により神経因性疼痛を示す野生型マウスと、神経因性疼痛を示さないN型CaチャンネルKOマウスの脊髄レベルでのmRNA発現変動の比較から、選出されてきた分子群の検討の結果同定されたものであり、“触→痛”への応答変換の種々側面を担っていると考えられる。しかしながらこれら10個の分子は見かけ上、直接のリンクを示唆するものはない。したがって今後これらをつなぐ経路を明らかにしていく必要がある。これがスクリーニングを更に継続している理由の一つでもある。個々の分子の機能は次第に明らかにされてきており、研究の進捗状況で記載したPBR以外に2つのセンサー分子を同定しその機能解析を行っており、PBRを含め3つのセンサーに関し、平成21年度中に論文を投稿する予定である。

今後、同定した10分子を結びつける経路を明らかにすることが大きな目標の一つとなり、これに成功すれば、“触→痛”への応答変換のメカニズム解明につながるとともに、これら経路の全ての部位が鎮痛薬開発のターゲットとなりうるため、難治性で有効な治療法のない神経因性疼痛の治療の観点からも期待が大きい。

4. 今後の研究の推進方策

これまでモーダルシフトに関与する分子群のうち、脊髄レベルでの応答に関与するもの(すなわち髄腔内投与での解析)を中心に研究を行ってきた。この過程で、これら分子群の一部においては、脳レベル(脳室内投与)でも“触→痛”への応答変換に関与するセンサー分子も見いだしている。一方、神経損傷(SNL手術)により神経因性疼痛を示す野生型マウスと、神経因性疼痛を示さないN型CaチャンネルKOマウスの脳レベル(視床、中脳、延髄、大脳皮質)でのmRNA発現変動の比較から、いくつかの候補分子を得ているがまだ解析は進んでいない。そこで本年度は、これら脳レベルにおいて“触→痛”への応答変換に関与するセンサー分子と、脊髄レベルでの応答に関与するセンサー分子の関係を明らかにし、“触→痛”への応答変換の脳における情報処理と伝達メカニズムの解明に迫りたい。一方、行動薬理学的解析結果と電気生理学的解析結果の橋渡しをするものとして、*in vivo*パッチクランプ法を用いて、個々のセンサー分子の機能を亢進あるいは阻害する薬剤の疼痛行動に及ぼす影響と電気活動に及ぼす影響を同時計測する。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計6件)

- ① Saegusa, H., Wakamori, M., Matsuda, Y., Wang, J., Mori, Y., Zong, S. and Tanabe, T. (2007) Properties of human Ca_v2.1 channel with a spinocerebellar ataxia type 6 mutation expressed in Purkinje cells. *Mol. Cell. Neurosci.* 34: 261-270. 査読有
- ② Kondo, D., Yabe, R., Kurihara, T., Saegusa, H., Zong, S. and Tanabe, T. (2006) Progesterone receptor antagonist is effective for relieving neuropathic pain. *Eur. J. Pharm.* 541: 44-48. 査読有

[学会発表] (計9件)

T. Tanabe, D. Kondo, R. Yabe, I. Takasaki, T. Kurihara, H. Saegusa and S. Zong: Co-administration of ATP attenuates peripheral type benzodiazepine receptor antagonist-induced antinociception of neuropathic pain. The 38th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Washington DC, USA 2008.11.17

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計11件)

名称: Therapeutic agent for neuropathic pain

発明者: 田邊勉

権利者: 科学技術振興機構・東京医科歯科大学

種類: 特許権

番号: PCT/JP2007/050848

出願年月日: 2007.1.15

国内外の別: 国外

○取得状況 (計3件)

名称: 神経因性疼痛治療剤

発明者: 田邊勉

権利者: 科学技術振興機構・東京医科歯科大学

種類: 特許権

番号: 第4222614号

取得年月日: 平成20年11月28日

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ

<http://www.tmd.ac.jp/med/mphm/Yakuri.HTM>