

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：24303

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K21635

研究課題名（和文）炎症性ミトコンドリアによる慢性痛発症の可能性とその機序の解明

研究課題名（英文）Mitochondrial inflammation and its mechanisms in the pathogenesis of chronic pain.

研究代表者

天谷 文昌（amaya, fumimasa）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：60347466

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：ミトコンドリア阻害作用を持つアンチマイシンをマウスに髄腔内投与したが、痛覚過敏の発症は確認できなかった。マウス神経障害性疼痛モデルの後根神経節において、神経細胞におけるミトコンドリア機能不全とcleaved IL-1betaの発現増加が観察された。同様に、マウス足底切開モデルでもcleaved IL-1betaの発現増加が観察できた。IL-1betaを切断するCaspase-1も後根神経節の神経細胞に発現しており、caspase-1阻害剤の髄腔内投与により足底切開モデルにおける痛覚過敏は減弱した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ミトコンドリアは正常な神経活動を維持するために重要な細胞内小器官である。ミトコンドリア機能が低下すると、Nod like receptor (NLR)を介して細胞内免疫反応が進行し、慢性疾患を引き起こす原因となる。本研究は、知覚神経におけるミトコンドリア機能不全と炎症性サイトカインIL-1の活性化が関連すること、IL-1の活性化が術後痛モデルや神経障害性疼痛モデルにおける痛覚過敏成立に関わることを明らかにした。この成果は神経炎症を標的とした新規治療法開発につながるという点において有意義である。

研究成果の概要（英文）：Intrathecal administration of the mitochondrial inhibitor antimycin to mice did not result in the development of hyperalgesia. Mitochondrial dysfunction and increased expression of cleaved IL-1beta in neurons were observed in the dorsal root ganglia of a mouse model of neuropathic pain. Similarly, increased expression of cleaved IL-1beta was observed in the mouse plantar incision model, where caspase-1, which cleaves IL-1beta, was also expressed in dorsal root ganglion neurons, and intrathecal administration of a caspase-1 inhibitor attenuated hyperalgesia in the plantar incision model.

研究分野：疼痛医学

キーワード：Mitochondria

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ミトコンドリアは正常な神経活動を維持するために重要な細胞内小器官である。ミトコンドリア機能が低下すると、Nod like receptor (NLR)を介して細胞内免疫反応が進行し、慢性疾患を引き起こす原因となる。われわれは、ミトコンドリア機能の低下が糖尿病性神経障害性疼痛の発症に関与すること、慢性痛モデルにおいてNLRの活性化が認められることを明らかにした。

### 2. 研究の目的

本研究は、知覚神経におけるミトコンドリア機能の低下がパターン認識受容体 Nod like receptor (NLR)を介して自然免疫を活性化、炎症性サイトカイン IL-1 $\beta$ の合成を引き起こすことで正常な痛覚伝達システムを破綻させることで慢性痛を引き起こすという仮説を検証する。

### 3. 研究の方法

#### 3.1 アンチマイシン痛覚過敏誘発効果の検証

ミトコンドリア電子伝達系酵素阻害剤であるアンチマイシンをマウスに髄腔投与し、行動解析により痛覚過敏を評価、痛覚過敏誘発効果を検証した。

#### 3.2 末梢神経損傷モデルにおけるミトコンドリア機能

末梢神経損傷モデルを作成し、ミトコンドリア DNA の測定やミトコンドリアタンパクの定量を行ってミトコンドリア機能を評価した。

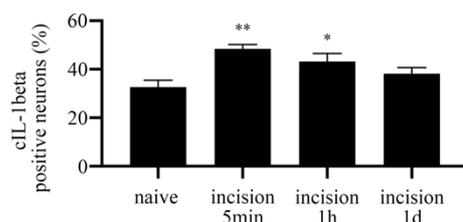
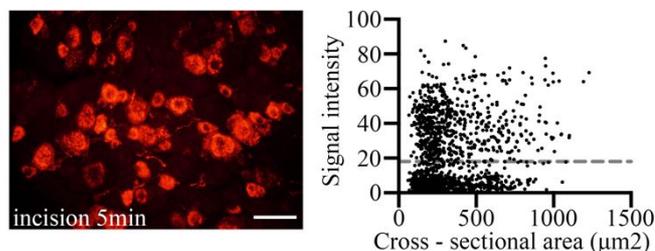
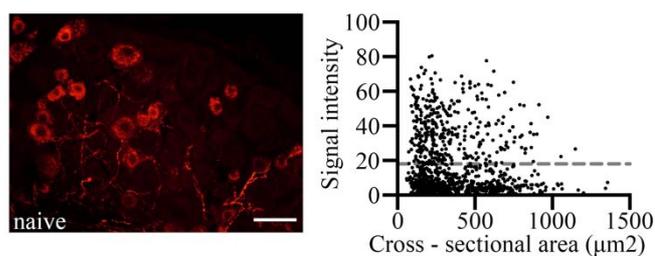
#### 3.3 マウス急性痛モデルにおける神経細胞内免疫反応の評価

マウス術後痛モデルを作成し、NLR が活性化することで合成される cleaved IL-1 $\beta$  (cIL-1 $\beta$ )の発現を免疫組織化学法によって同定した。

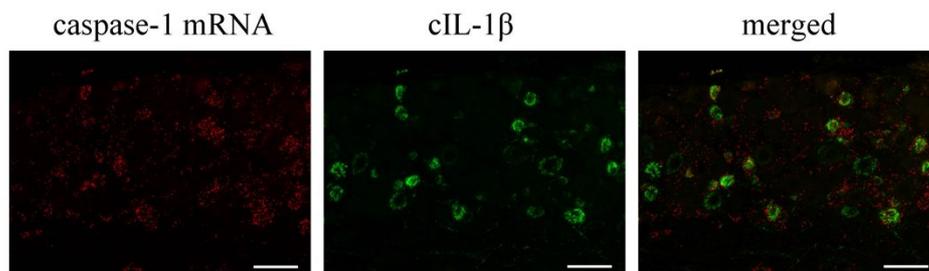
### 4. 研究成果

アンチマイシンをマウスに髄腔投与し、行動解析により痛覚過敏を評価したが、妥当性の高い痛覚閾値の変化を観察することはできなかった。一方、末梢神経損傷モデルを作成し、ミトコンドリア DNA の測定やミトコンドリアタンパクの定量を行って慢性痛モデルにおけるミトコンドリア機能を評価したところ、痛覚過敏発症に一致してミトコンドリア機能の低下が認められた。また、痛覚過敏の発現と一致して、後根神経節における cIL-1 $\beta$  の発現が増加した。

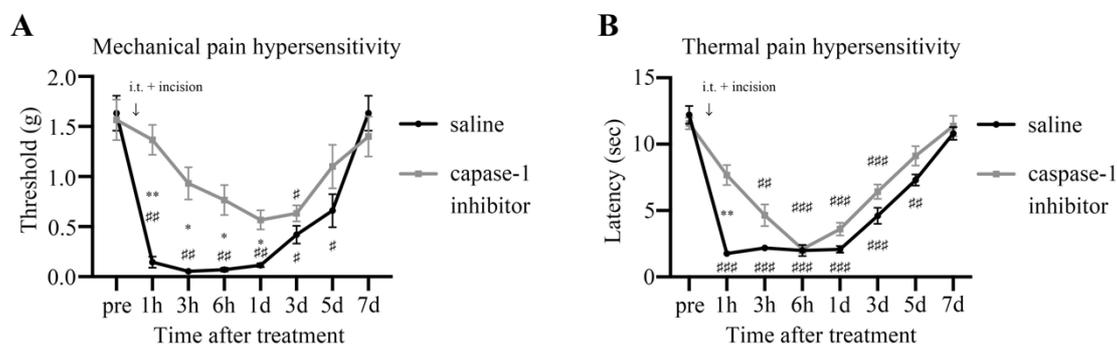
マウス術後痛モデルにおいて、cIL-1 $\beta$  の発現を免疫組織化学法によって同定した。術後痛モデルマウスでは知覚神経における cIL-1 $\beta$  の発現が優位に上昇することが明らかとなった。



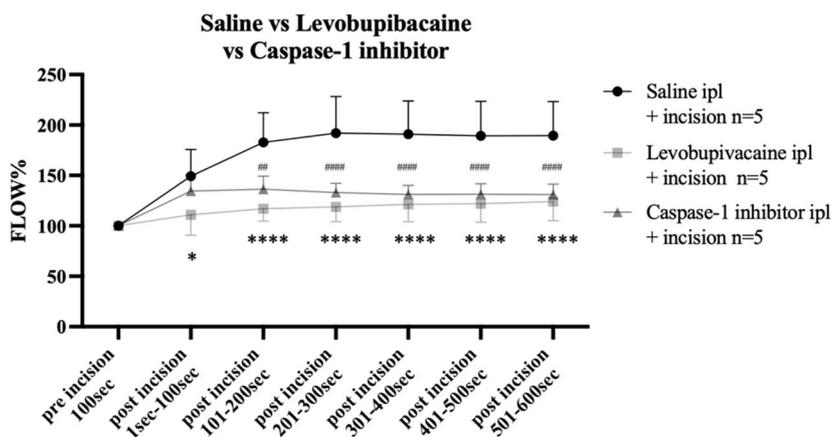
cIL-1b の合成に関わるカスパーゼ 1 の一次知覚神経における発現を調査したところ、知覚神経の細胞体にカスパーゼ 1 が存在することが明らかとなった。これらの所見より、一次知覚神経のカスパーゼ 1 の働きにより知覚神経で合成される cIL-1b が術後痛モデルにおける痛覚過敏の成立に関わる事が示唆された。



cIL-1b の合成にかかわるカスパーゼ 1 の阻害剤の鎮痛効果について検討し、カスパーゼ 1 阻害剤の投与により痛覚過敏が抑制されることを明らかにした。また、cIL1b の受容体である IL1 受容体の発現を後根神経節において検討し、DRG ニューロンに IL1 受容体が発現していることを明らかにした。



また、足底切開刺激による軸索反射の程度を評価するため、切開周囲の皮膚血流を測定したところ、皮膚切開直後から血流が増加する事が明らかとなった。さらにカスパーゼ 1 阻害剤が皮膚血流増加を抑制したことから、cIL1b が軸索反射に関わっていることが示唆された。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Shiraishi Makoto, Sowa Yoshihiro, Kodama Takuya, Numajiri Toshiaki, Taguchi Tetsuya, Amaya Fumimasa	4. 巻 88
2. 論文標題 Localization of Chronic Pain in Postmastectomy Patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Plastic Surgery	6. 最初と最後の頁 490 ~ 495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SAP.0000000000003146	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yoshii Ryogo, Sawa Teiji, Kawajiri Hidetake, Amaya Fumimasa, Tanaka Kenichi A., Ogawa Satoru	4. 巻 12
2. 論文標題 A comparison of the ClotPro system with rotational thromboelastometry in cardiac surgery: a prospective observational study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-22119-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Amaya Fumimasa	4. 巻 29
2. 論文標題 Sedation, analgesia and withdrawal syndrome in critical care settings	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the Japanese Society of Intensive Care Medicine	6. 最初と最後の頁 269 ~ 270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3918/jsicm.29_269	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 松岡 豊、天谷 文昌	4. 巻 29
2. 論文標題 デュロキセチン内服中に褐色細胞腫との鑑別を要する高血圧が生じた1症例	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本ペインクリニック学会誌	6. 最初と最後の頁 27 ~ 30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11321/jjspc.21-0018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ueno Hiroshi, Kakita Mari, Amaya Fumimasa, Mikami Yasuo	4. 巻 59
2. 論文標題 Diabetic Neuropathy and Rehabilitation Treatment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine	6. 最初と最後の頁 1222 ~ 1230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2490/jjrmc.59.1222	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 大屋(堀江) 里奈、天谷 文昌	4. 巻 29
2. 論文標題 別冊秋号 オピオイド PART1 臨床編 6 術前オピオイド使用患者の術後鎮痛	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 LiSA 別冊	6. 最初と最後の頁 37 ~ 41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.3104200288	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 谷口 彩乃、天谷 文昌	4. 巻 65
2. 論文標題 特集 末梢神経-Current Concept in 2022 .最近の話題 神経障害性疼痛のメカニズムと治療における最近のトピックス	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 整形・災害外科	6. 最初と最後の頁 715 ~ 723
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18888/se.0000002144	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takemura Hitomi, Kushimoto Kohsuke, Horii Yasuhiko, Fujita Daisuke, Matsuda Megumi, Sawa Teiji, Amaya Fumimasa	4. 巻 177
2. 論文標題 IGF1-driven induction of GPCR kinase 2 in the primary afferent neuron promotes resolution of acute hyperalgesia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Research Bulletin	6. 最初と最後の頁 305 ~ 315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainresbull.2021.10.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Horii Yasuhiko, Matsuda Megumi, Takemura Hitomi, Ishikawa Daiki, Sawa Teiji, Amaya Fumimasa	4. 巻 446
2. 論文標題 Spinal and Peripheral Mechanisms Individually Lead to the Development of Remifentanil-induced Hyperalgesia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 28 ~ 42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2020.08.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 山北 俊介 天谷 文昌
2. 発表標題 若手研究者から痛み治療への提言 オピオイド痛覚過敏の末梢メカニズム(後根神経節)
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 天谷 文昌
2. 発表標題 慢性痛の末梢神経における発生メカニズム
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	中川 貴之  (Nakagawa Takayuki)  (30303845)	和歌山県立医科大学・薬学部・教授    (24701)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	大橋 憲太郎  (Oh-hashii Kentaro)  (50332953)	岐阜大学・工学部・准教授     (13701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関