

【基盤研究(S)】

大区分 I



研究課題名 神経障害性疼痛に直結する神経回路動作異常メカニズムの解明と創薬への応用

九州大学・大学院薬学研究院・教授 つだ まこと
津田 誠

研究課題番号：19H05658 研究者番号：40373394

キーワード：神経障害性アロディニア、一次求心性神経Aβ線維、光遺伝学、脊髄後角神経回路

【研究の背景・目的】

神経系の障害により、モルヒネにも抵抗性を示す神経障害性疼痛が発症する。特に、触刺激で誘発される痛み（アロディニア）の治療は困難で、全世界で多くの患者が苦しんでいるが、「なぜ触覚信号が痛みに変換されてしまうのか」という根源的な問いは未解明である。

代表者は、神経障害性疼痛におけるグリア細胞の重要性を世界に先駆けて見出し（Nature 2003 など）、同細胞が有する神経機能への大きな影響力を明示してきた（Nat Rev Neurosci 2018）。本研究では、これまで構築してきた疼痛・グリア研究基盤と、最近確立した技術（新規アロディニア評価法、神経サブセット特異的機能制御法）を融合させ、アロディニアに直結する神経回路を特定する。そして、その動作異常の原因をグリアとの相互作用および脳から脊髄へのトップダウンシグナルから追究し、触から痛への誤変換メカニズムを明らかにする。また、特定した神経やグリアに作用する薬物を既存薬から探索して治療応用への可能性も目指す。

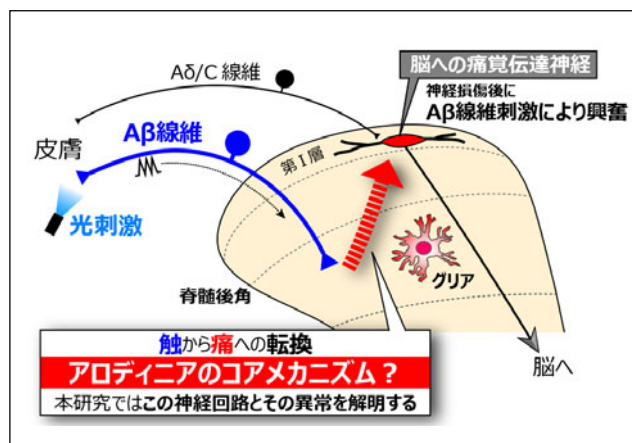


図1 本研究提案

【研究の方法】

本課題では、オプトジェネティクス技術を利用した一次求心性神経Aβ線維（触覚伝達神経）の選択的刺激によるモルヒネ抵抗性神経障害性アロディニアの新規評価法やウイルスベクター等を用いた神経サブセット特異的機能制御法、そして組織学、電気生理学、生体イメージング等を組み合わせた包括的な研究を行う。

まず、脊髄後角内神経サブセットの可視化および

機能操作技術を用いて、Aβ線維由来神経障害性アロディニアにおける神経サブセットの役割を検討する。また、アロディニアに重要なAβ線維から第I層神経への異常な興奮入力への関与とそのメカニズムも解析する。さらに、特定した神経サブセットにおける神経障害後の動作異常の原因としてグリア細胞（ミクログリアとアストロサイト）に注目して研究を進める。最近、脳から脊髄後角へのトップダウン神経シグナルにより痛覚伝達が直接影響を受けることが報告されているが、そのシグナルを受ける脊髄後角神経は不明である。そこで、上記で特定した神経サブセットに注目し、脳シグナルインターフェイスとしての役割を検討する。最後に、特定した神経やグリアの機能を調節する既存薬の探索を行う。

【期待される成果と意義】

本研究から、Aβ線維由来のモルヒネ抵抗性神経障害性アロディニアの中核を担う脊髄後角神経サブセットが特定され、さらに、グリアや脳からのトップダウンシグナルの役割が明らかになることで、「なぜ触覚信号が痛みに変換されてしまうのか」という問いへの答えを導くことが期待できる。そして、それらの成果から、神経障害性疼痛の発症機序の理解が格段に深まるだけでなく、特定した神経サブセットやグリアを標的にした創薬シーズの発見にも繋がることが期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Tsuda M: New approach for investigating neuropathic allodynia by optogenetics. Pain 160 (Suppl 1): S53-S58 (2019)
- Inoue K, Tsuda M: Microglia in neuropathic pain: cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential. Nat Rev Neurosci 19: 138-152 (2018)

【研究期間と研究経費】

令和元年度～令和5年度
153,700千円

【ホームページ等】

<http://life-innov.phar.kyushu-u.ac.jp/>
tsuda@phar.kyushu-u.ac.jp