

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K16510

研究課題名(和文)一次体性感覚野アストロサイトをターゲットとした慢性疼痛治療

研究課題名(英文)S1 astrocytes are therapeutic target for chronic pain

研究代表者

竹田 育子(Takeda, Ikuko)

名古屋大学・医学系研究科・助教

研究者番号：30746300

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文):慢性疼痛は耐えがたい痛みが続く疾患でありその根治療法は確立されていない。本研究ではグリア細胞の一種であるアストロサイトに着目しマウスにおける一次体性感覚野(S1)の疼痛関連神経回路を組み換える慢性疼痛の根治療法を確立した。

疼痛慢性化に關与しているS1の疼痛関連回路を経頭蓋直流電気刺激を用いて人工的にアストロサイトを活性化させることで可塑性を誘導し慢性疼痛緩和へと導いた。経時的にS1第5層神経細胞のスパインイメーシングを行ったところ、治療群においてシナプス入れ替わりが亢進しており、回路再編成が誘導される機序が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人における慢性疼痛の標準治療は痛みの軽減が目標の鎮痛薬内服が主流である。S1を治療標的とした研究では慢性疼痛へ移行抑制するための傷害急性期の治療(発症予防)であるが、すべての急性疼痛患者に治療適応することは困難である。本研究はこれまでと異なり、慢性疼痛となった後の根治療法としてアストロサイトを標的として用いている。アストロサイトを活性化する方法として用いる経頭蓋直流電気刺激においてはすでに慢性疼痛でも使用されており、トランスレーショナルリサーチとして人への応用も可能と考えられ、本治療法を人に応用することができれば患者のQOLを上昇させることも可能である。

研究成果の概要(英文):Current clinical management of chronic pain is suboptimal as patients often continue to experience unpleasant pain. Chronic pain's pathophysiology involves the aberrant formation of noxious "pain causing" circuits in somatosensory cortex (S1). We developed a novel approach for modulating astrocyte activation to drive circuit reorganization in chronic pain. Through transient astrocyte activation in the somatosensory cortex (S1) using tDCS (transcranial direct current stimulation), established allodynia via prior partial sciatic nerve ligation was alleviated. Spine turnover of L5 pyramidal neurons in S1 cortex increased during and after tDCS activation. This therapy fostered S1 spine elimination, presumably corresponding to the dismantling of inappropriate neural connections which induce allodynia. Thus, activated astrocytes, by facilitating S1 circuit reorganization, have the potential to cure chronic pain.

研究分野：神経科学

キーワード：アストロサイト 慢性疼痛 経頭蓋直流電気刺激

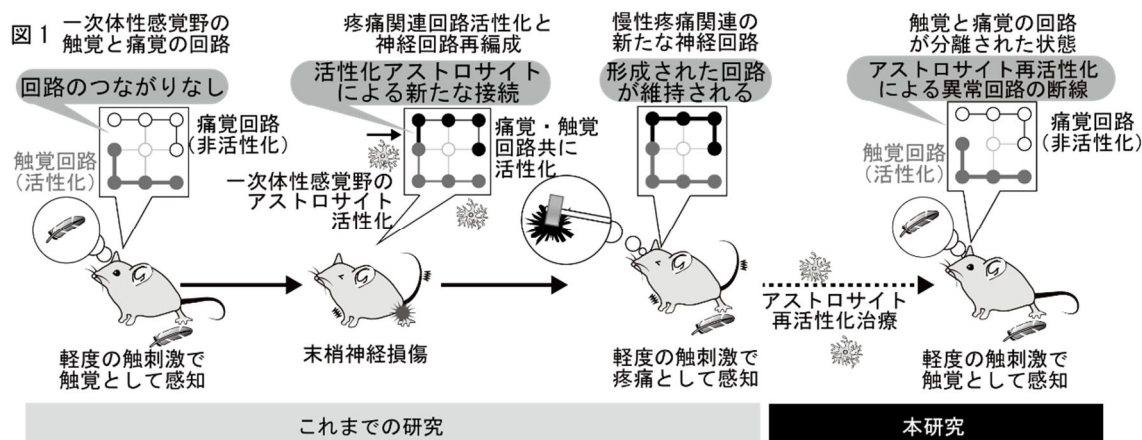
1. 研究開始当初の背景

慢性疼痛は急性組織傷害の通常の経過や治療後に持続する痛みと定義されている難治性疾患である。原因疾患は末梢神経損傷や炎症、糖尿病とさまざまであるが、外傷などの器質的要因が除去された後に通常は痛みとして感知されない刺激においても、激痛として知覚してしまう状態が長期間続く。慢性疼痛の発症維持メカニズムについての研究はこれまで多くが末梢神経、脊髄といった部位であった。しかし近年の報告によると S1 を含む大脳での感作や認知などの非器質的要因の影響によるものが大きいとされている。

その慢性疼痛の標準的治療は痛みに対する対症療法として鎮痛剤が主流を占めており、痛みのない状態にすることは難しいため痛みの軽減が治療目標となっている。またこれまで多くの薬物治療が行われてきたがその効果は限定的であり、薬物の増量を余儀なくされ、欧米においてはオピオイド鎮痛薬における薬物依存が問題にもなっている。

これまで研究代表者が所属していた研究室では神経障害性疼痛モデルマウスにおいて末梢神経傷害急性期に末梢からの過剰入力により S1 アストロサイトが活性化され、活性化アストロサイトより分泌されたシナプス再編因子によりシナプスの可塑性が亢進し、S1 活性化アストロサイトによる神経回路の再編成を見だしている (Kim et al. J Clin Invest 2016、図1)。

しかしアストロサイトの活性化は一時的であり、慢性期には回路編成が起こらず、再編成された疼痛関連回路が保持されてしまう。これにより痛覚過敏やアロディニア (異痛症) の状態が持続すると考えられる。そのためアストロサイトを再活性化させることでシナプスの可塑性を再び起こし、再度疼痛関連回路を異なる回路に組み替え、痛覚過敏やアロディニアを除去すること (図1) はできないかと考えた。



2. 研究の目的

人における慢性疼痛 (疼痛維持期) の標準治療は痛みの軽減が目標の鎮痛薬内服が主流である。S1 を治療標的とした研究では慢性疼痛へ移行抑制するための傷害急性期の治療 (発症予防) であるが、すべての急性疼痛患者に治療適応することは困難である。本研究はこれまでと異なり、慢性疼痛となった後 (疼痛維持期) の根治療法としてアストロサイトを標的として用いている。アストロサイトを活性化する方法として用いる経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) においてはすでに慢性疼痛でも使用されており、トランスレーショナルリサーチとして人への応用も可能と考えられる。本治療法を人に応用することができれば患者の QOL を上昇させるだけでなくこれまで必要であった薬物療法を中止することも可能である。

3. 研究の方法

(1) 活性化アストロサイトによる治療

本研究の治療法は末梢神経から痛み刺激の過剰入力抑制と大脳皮質での活性化アストロサイトによる神経回路編成の併用療法である。具体的には、アストロサイトの活動はすでに低下しているがアロディニアが持続する疼痛持続期に、末梢からの過剰入力を抑制した上でアストロサイトを人為的に再活性化し、シナプス編成を再度引き起こし、末梢感覚刺激に対する応答を正常化 (疼痛過敏回路の消失) する戦略を展開する。痛みが長期間続く末梢神経 (坐骨神経) 部分結紮にて作成した神経障害性疼痛モデルマウスの疼痛持続期に治療を行う。

末梢神経過剰入力抑制

部分結紮部位に末梢神経からの過剰入力を抑制目的でリドカインを投与した。投与方法として、リドカインの入った浸透圧ポンプを末梢に留置し持続投与する方法を検証した。

大脳皮質での活性化アストロサイトによる神経回路編成

アストロサイトの活性を制御できる手法として tDCS (Monai et al. Nat Commun 2016) に注目した。これまでアストロサイトのみを活性化させる薬物の報告はなかったが、経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) を用いることでマウスでのアストロサイトの特異的活性化が行うことができる。陽極を末梢神経障害部位と対側の大脳皮質感覚野やや後方に設置し、陰極を頸部筋に埋め込む (図

2) マウスを固定具に固定し、覚醒下に 10 分間 0.1 mA の直流電流を流すと、アストロサイト活動亢進が 8~10 時間起こるため、これを一日数回行い、その痛み閾値を治療前後で確認する。

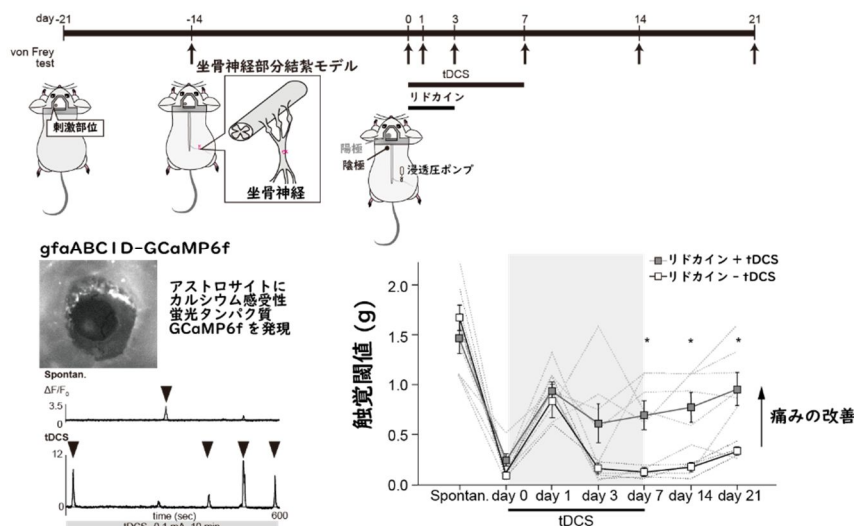
(2) 作用機序

疼痛関連異常回路の回路編成の有無を確認するため、回路を形成する神経細胞群のつなぎ目であるスパインを *in vivo* イメージングで確認する。第 5 層の神経細胞に EGFP を発現している遺伝子改変マウスを用いて行った一次体性感覚野 *in vivo* スパインイメージングを治療前~後までを経時的に行い、回路変化を評価する。

4. 研究成果

アストロサイトの活動を起こすために tDCS を用いた。tDCS は侵襲性が低く、神経活動を操作することですつ病などの治療に現在用いられている。本研究では神経細胞体での活動を起こさない 0.1mA という弱い電流を用いることでアストロサイト特異的活動を起こしている。この tDCS を用いて末梢からの痛み入力を抑制した状態で 1 週間の治療を行ったところ、強い疼痛行動を示していたマウスが、治療

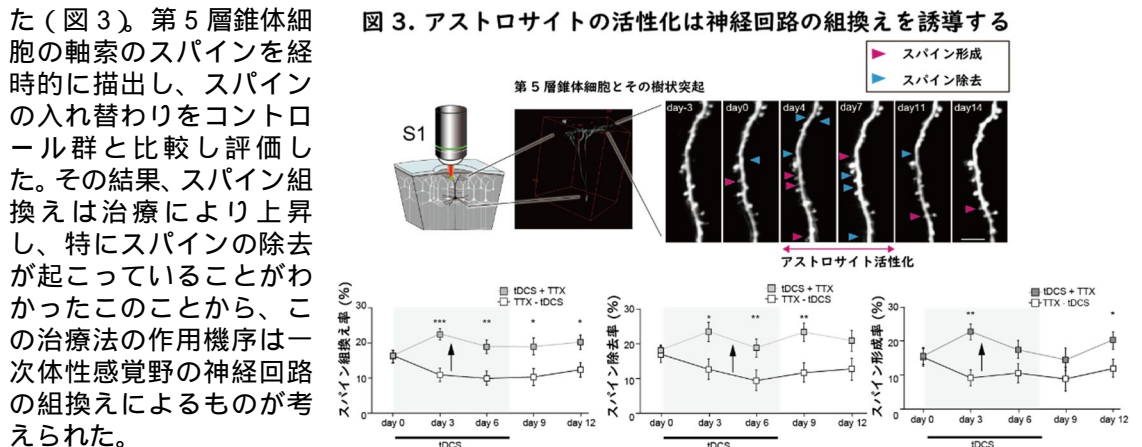
図 2. 経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) はアストロサイトを活性化し痛みを改善する



中のみならず治療後も疼痛を感じる前の状態を維持することが可能となった (図 2)。この効果は S1 アストロサイトの Ca^{2+} 活動を抑制することで失われ、このことより tDCS による治療効果は S1 アストロサイトによりもたらされると考えられた。

この作用機序を探るため、一次体性感覚野の神経回路をスパインイメージングを用いて探った (図 3)。

図 3. アストロサイトの活性化は神経回路の組換えを誘導する



この結果、スパイン組換えは治療により上昇し、特にスパインの除去が起こっていることがわかったこのことから、この治療法の作用機序は一次体性感覚野の神経回路の組換えによるものが考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 Takeda Ikuko, Yoshihara Kohei, Cheung Dennis, Agetsuma Masakazu, Tsuda Makoto, Eto Kei, Moorhouse Andrew, Nabekura Junichi | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Controlled activation of cortical astrocytes can reverse neuropathic chronic pain | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 nature portfolio | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21203/rs.3.rs-150434/v1 | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 Ikuko Takeda, Dennis Cheung, Junichi Nabekura |
| 2. 発表標題 Astrocytes rehabilitate noxious circuits in chronic pain |
| 3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国集会・第98回日本生理学会大会 合同大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Ikuko Takeda, Dennis Cheung, Junichi Nabekura |
| 2. 発表標題 Reactivation of astrocytes can reverse chronic pain |
| 3. 学会等名 第10回 生理研 霊長研 新潟脳研合同シンポジウム |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 竹田 育子, Dennis L. Chung, 和氣 弘明, 鍋倉 淳一 |
| 2. 発表標題 一次体性感覚野のアストロサイトによる慢性疼痛への治療的アプローチ |
| 3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Ikuko Takeda, Dennis Cheung, Hiroaki Wake, Junichi Nabekura |
| 2. 発表標題 Modulating astrocytes activation reorganizes noxious circuits in chronic pain |
| 3. 学会等名 第99回日本生理学会大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Ikuko Takeda, Dennis L. Cheung, Junichi Nabekura |
| 2. 発表標題 Activated astrocytes as a therapeutic approach adjust noxious circuits in chronic pain |
| 3. 学会等名 第44回日本神経科学大会 |
| 4. 発表年 2022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 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|