	研究代表者	九州大学・薬学研究院・教授 津田 誠 (つだ まこと)	研究者番号：40373394
	研究課題情報	課題番号：24H00067 キーワード：神経障害性疼痛、脊髄、ミクログリア、多様性、レジリエンス	研究期間：2024年度～2028年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

神経系の障害により難治性の慢性疼痛である神経障害性疼痛が発症する。我が国を含め全世界で多くの患者が苦しんでおり、その克服に向けた疼痛の発症および慢性化の機序解明が求められている。これまでの研究から発症機序については多くの知見が得られその理解は進んできたが、慢性化機序についてはほとんど研究がなされてこなかった。そのような中、代表者は最近、神経障害性疼痛モデルマウスの脊髄において痛みの慢性化を抑止する細胞（CD11c陽性ミクログリア）を世界で初めて発見した（Science 376: 86-90, 2022）。この成果によって、同細胞の誘導と機能賦活による慢性疼痛の制圧と、その異常による新たな疼痛慢性化機序の発見への重要な道筋が拓かれた。本研究では、CD11c陽性ミクログリアの誘導・機能獲得・神経制御機構を解明し、さらに同細胞と疼痛慢性化との関連性を神経障害性疼痛患者で解析することで、この慢性疼痛に対する生体レジリエンス機構を明らかにし、革新的診断・治療法の開発に向けた基盤を構築する。

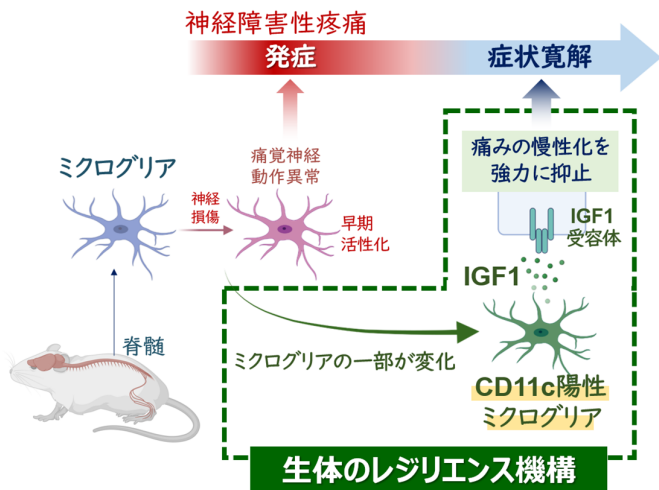


図1 本研究課題の概要

●研究の背景・目的

神経障害性疼痛には痛覚を含む体性感覚神経系の機能異常が関わりと考えられている。研究代表者は、これまでの研究から、その異常には神経損傷後早期（数日）に脊髄で活性化される免疫系細胞「ミクログリア」が必要であることを発見し、その分子細胞メカニズムを明らかにしてきた（Nature 2003/2005; Nat Rev Neurosci 2018など）。このように神経障害性疼痛の発症機序の理解は進んできたが、発症以降の慢性化機序の理解は極めて遅れている。そのような中、代表者は最近、神経損傷後から数ヶ月かけて疼痛

症状の発症・維持・寛解を時系列で示すモデルマウスの研究から、疼痛症状の発症後から脊髄で出現するミクログリア亜集団（CD11c陽性サブセット）を同定した。その役割を解析したところ、神経損傷後早期に活性化するミクログリアとは全く異なり、疼痛の慢性化を強力に抑止することが明らかになった（Science 2022）。実際に、このミクログリアサブセットのみを除去すると、疼痛症状は寛解することなく、極めて長期に持続する。この新知見から、CD11c陽性ミクログリアサブセットは、神経損傷による感覚神経系の変容に対抗すべく誘導された細胞であり、神経障害性疼痛に対する生体レジリエンスの中核を担うという仮説に至った。

本研究の目的は、CD11c陽性ミクログリアはどのような仕組みで誘導され、痛みを抑制する機能を獲得するのか、さらにCD11c陽性ミクログリアはどのように痛みの慢性化を抑止するのかを解明することである。さらに、CD11c陽性ミクログリアと疼痛慢性化との関連性を神経障害性疼痛患者でも解析する。これらの基礎・臨床研究から得た知見より、生体が有する神経障害性疼痛へのレジリエンスと、その異常がもたらす疼痛慢性化のメカニズムを明らかにし、新しい診断・治療法の開発に資する医療シーズの創出を狙う。

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

本研究では、神経損傷後の脊髄でCD11c陽性となるミクログリアの起源細胞を特定すると共に、ミクログリアのCD11c陰性から陽性への遷移とIGF1産生機能獲得機序の解明を目指す。そして、CD11c陽性ミクログリアと他細胞との相互作用から疼痛抑制機序を明らかにする。さらに、神経障害性疼痛患者の病理組織や髄液サンプルを用いた解析から、CD11c陽性ミクログリアと疼痛慢性化との関連性を検証する。

以上の研究から、CD11c陽性ミクログリア依存的な生体レジリエンスの賦活による慢性疼痛の制圧と、その低下を原因とする新たな疼痛慢性化機序の発見が期待される。さらに、CD11c陽性ミクログリアと疼痛慢性化との関連性を神経障害性疼痛患者で実証できれば、同細胞の異常が疼痛慢性化の大きなリスク要因であるという新説の創出につながり、新たな診断および治療法の開発に資する重要な基盤となることが期待される。

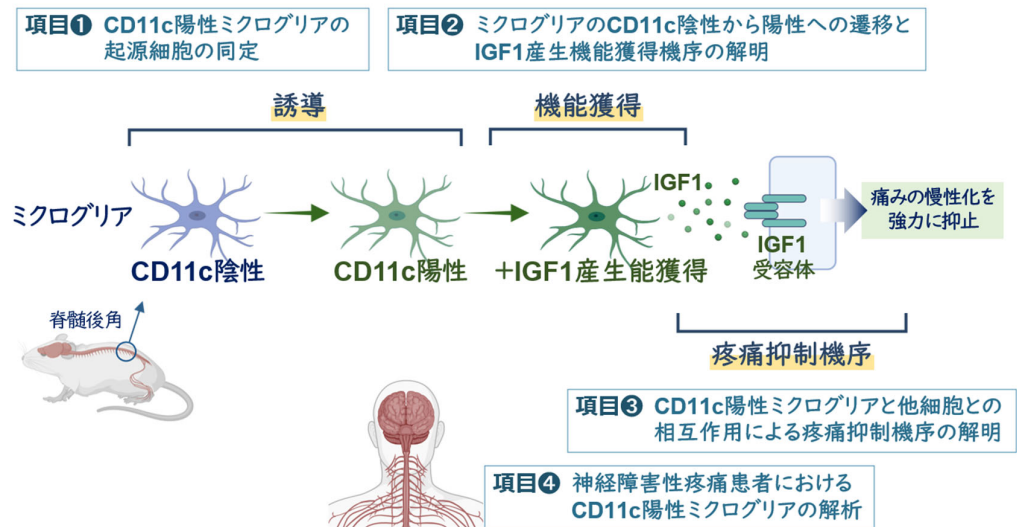


図2 本研究計画の概要