

【基盤研究(S)】

生物系(医歯薬学Ⅱ)



研究課題名 神経障害性疼痛におけるグリア機能の解明

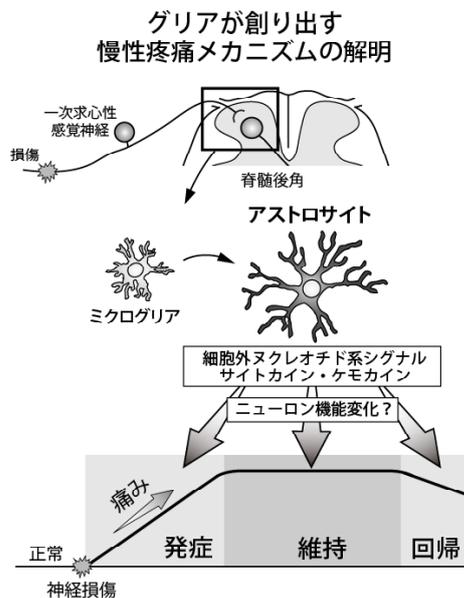
九州大学・大学院薬学研究院・教授 いのうえかずひで
井上 和秀

研究分野：神経化学・神経薬理学

キーワード：神経伝達物質・受容体、グリア細胞、中枢・末梢神経薬理学、神経障害性疼痛

【研究の背景・目的】

神経障害性疼痛は発症機序が不明のために根本的な治療法が無く、世界で 2200 万人の患者が存在し、臨床上の重大問題となっている。我々は現在までに損傷神経由来の各種因子がミクログリアを活性化し、そこに特有の疼痛関連タンパクを過剰に発現させることが神経障害性疼痛発症に重要であることを突き止めた(Nature2003; 2005) が、神経損傷後のアストロサイト活性化の役割とミクログリアとの関係性についてはほとんど分かっていない。そこで、本研究の目的はその発症メカニズムを明らかにするために、アストロサイトの活性化メカニズムと神経障害性疼痛における役割解明を基軸に据え、ミクログリアとの相互関係を横軸にして、本疼痛の発症維持回復過程におけるグリア機能を明確な時系列で解明することである。



【研究の方法】

本研究の目的達成のために研究期間内に次の研究を行う。

- ①発症・維持・正常回復プロセスの時間軸トランスクリプトーム解析により、アストロサイト特異的に活性化する分子群を同定する。
- ②それらの中から特に神経障害性疼痛と深く関与する分子や転写因子を行動薬理的に厳選し、機能を解析する。
- ③厳選された分子群あるいは転写因子について、ミクログリア活性化との関連性を時系列で解析し、神経障害性疼痛との関係を明確にする。
- ④神経障害性疼痛に関与するヌクレオチドの放出に重要な

小胞型ヌクレオチドトランスポーター (VNUT) の発現パターン解析、アストロサイト VNUT の機能と神経障害性疼痛への関与を解析する。⑤各種分子欠損動物から得た標本を用いて、厳選された疼痛関連分子について痛み神経シナプス伝達における役割を電気生理的手法及び二光子イメージング技術により解明する。⑥上記研究で特段に重要性が浮かび上がったターゲットに関しては、脊髄後角 Lamina 各層特異的ターゲット分子欠損動物を作製し、それを用いてターゲット分子の機能変化とアロディニア発症 (*in vivo*) の相関を時系列で解明する。

【期待される成果と意義】

本研究により、神経障害性疼痛発症におけるアストロサイトの活性化メカニズムと役割解明、ミクログリアとの相互関係が明らかになり、本疼痛の発症維持回復過程におけるグリア機能を明確な時系列で解明することができる。そして、新成長戦略でのライフ・イノベーションにもあるグリアを標的とした独創的かつ画期的な難治性疼痛治療薬を創出できる可能性がある。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S, Mizokoshi A, Kohsaka S, Salter MW, Inoue K: P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. *Nature* 424: 778-783, 2003
2. Koizumi S, Shigemoto-Mogami Y, Nasu-Tada K, Shinozaki Y, Ohsawa K, Tsuda M, Joshi BV, Jacobson KA, Kohsaka S, Inoue K. UDP acting at P2Y6 receptors is a mediator of microglial phagocytosis. *Nature* 446, 1091-1095, 2007

【研究期間と研究経費】

平成 23 年度 - 27 年度
149,600 千円

【ホームページ等】

<http://yakkou.phar.kyushu-u.ac.jp/>