

採用年度	平成 21 年度
種別	拠点形成型

先端研究拠点事業  
事業実績報告書  
(事後評価資料)

平成23年 4月 4日

領域・分野	医歯薬学
分科細目名(分科細目コード)	麻酔・蘇生学 ( 7306 )
採用番号	21004
研究交流課題名(和文)	グリアーニューロン相互作用をターゲットとした難治性疼痛発症機序解明と創薬への展開
研究交流課題名(英文)	Research for neuropathic pain mechanism targeting glia-neuron interaction to develop new drugs
採用期間	平成21年4月1日～平成23年3月31日

《実施組織体制》

日本側

拠点機関名	九州大学
実施組織代表者(所属・職・氏名)	総長・有川 節夫
コーディネーター(所属・職・氏名)	大学院薬学研究院・教授・井上 和秀
協力機関数	1
参加者数	59

相手国1

国名	米国
拠点機関名	ハーバード大学
コーディネーター(所属・職・氏名)	医学部, Brigham 婦人病院痛み研究センター・准教授・ Ru-Rong Ji
協力機関数	0
参加者数	5

相手国2

国名	カナダ
拠点機関名	トロント大学
コーディネーター(所属・職・氏名)	疼痛学研究センターおよび小児医療病院 Neurosciences & Mental Health・教授・Mike Salter
協力機関数	0
参加者数	3

## 交流目標の達成状況

### ① 全交流期間を通じての達成目標（申請書で示された内容と同一のもの）

グリアーニューロン相互作用をターゲットとした最先端の難治性疼痛治療薬創製に向けて、基礎研究の充実と戦略的トランスレーショナルリサーチ（橋渡し研究）のための臨床研究者育成を実践する国際的な疼痛研究コンソーシアムの確立を目指す。この2年間では、「Decade of Pain Control and Research」という国家プロジェクトを2001年から10年間推進してきた米国およびカナダの超一流研究チームと基礎研究に重点を置いた国際疼痛研究コンソーシアムを形成し、若手研究者および博士課程大学院生の派遣と先方からの受け入れなどによる相互交流と国際シンポジウム開催を行う。また、同時に、英国・ドイツ・イタリア等ヨーロッパ各国、オーストラリア・中国・韓国等オセアニアの研究拠点との交流を図り、その後の本格的トランスレーショナルリサーチ対応の国際疼痛コンソーシアムに発展させる足がかりとする。その際、2年間の実績を、費用対効果、リスク・ベネフィットの両面から評価し、国際コンソーシアムが投下費用に比して有益であることが明らかとなり、学生教育に取りベネフィットの方が大きいと判断された場合に、戦略的トランスレーショナルリサーチ対応の国際疼痛コンソーシアムの確立に向けてその後の3年間の計画を前進させる。本計画は2008年に発足した「九大痛み研究会」の基礎研究基盤強化のために貢献する。

### ② 交流目標の達成状況

#### A 学術的な成果 および B 持続的な協力関係の基盤構築

平成21年10月26日に第4回九大痛みの研究会との共催セミナーを相手国拠点機関・ハーバード大学准教授・Ru-Rong Ji 博士および協力機関・長崎大学植田弘師先生をお招きして開催し、大変好評を博した。両講師からは痛みに関する最先端の情報をお聞きすることができ、討論、およびその後の懇親会を含めて、高度な学術的成果が上がった。相手国拠点機関トロント大学から Salter 教授およびハーバード大学准教授・Ru-Rong Ji 博士は、我が国の拠点を訪れ、学術的にも交流を深めることができた。また、それぞれの研究拠点を複数の研究者が訪れ、多くの研究者との交流を図ることができた。

平成22年度には、これらの交流から次の研究テーマが構想され実施に移された。神経障害性疼痛に、ミクログリアだけでなく、脊髄後角アストロサイトも非常に重要な役割を果たしている可能性が指摘され、アストロサイトを活性化させるプロセスの検討を協同研究することとした。その結果、数種類の細胞周期マーカーを用いた免疫染色解析から、神経障害後のある特定の時間にアストロサイトの著明な増殖活性が誘発されることを突き止めた。さらに、アストロサイト増殖期に転写因子である STAT3 がアストロサイト特異的に活性化され、その活性化を阻害剤で抑制することでアストロサイトの細胞増殖が抑制され、さらに、一旦発症した神経障害性疼痛の維持も抑制された。さらに、細胞周期抑制薬を用いても同様の効果が得られた。以上の結果から、神経障害後の STAT3 依存的なアストロサイト細胞増殖が神経障害性疼痛の維持に非常に重要な役割を有していることが明らかとなった。本研究成果は3チームの共同研究として一流国際学術誌に掲載された(Tsuda, Kohro, Tsujikawa, Yano, Kitano, Tozaki-Saitoh, Ji, Salter, Inoue: AK-STAT3 signalling regulates spinal astrocyte proliferation maintaining neuropathic pain in rats. Brain, in press)。

さらに、日本側コーディネーター井上グループがカナダ・トロント大学の Mike Salter 教授グループ、米国ハーバード大学の Ru-Rong Ji 准教授グループと連携し、世界的に突出したこれら三研究グループで構成される日米加・疼痛研究コンソーシアムの確立のために、「グリアーニューロン相互作用」を対象とする最先端の痛み研究体制を構築した。そして、共同研究を更に発展させるべく、アストロサイト特異的に STAT3 発現をノックアウトする手法を駆使し、神経障害性疼痛におけるアストロサイト STAT3 の役割を明らかにする研究計画を作成し共同研究を実行した。

## ② 交流目標の達成状況（つづき）

### C 若手研究者育成における成果

平成21年10月～11月に共同研究のために大学院学生2名を相手国拠点機関に派遣した。彼らは帰国後次のように発言している。「サイエンスの先端を走っている2つのラボで生活を共にした結果、極めて有益な刺激を受けた。今後の研究へのモチベーションが飛躍的に高まった。研究の発展に向けて更なる努力を惜しまない。」このように、短期ではあったが、今回の若手育成のための試みは成功したと考えられる。さらに、多くの若手研究者を海外あるいは国内で開催される国際シンポジウム・学会に参加させ、多くの有益な収穫を得るとともに、海外の一流研究者との交流も行って大いに刺激を受けてきた。

平成22年5月29日～6月2日、スペイン・バルセロナで開催された Purine 2010 に大学院生、若手研究者に発表させた。この学術会議には世界から「グリアーニューロン相互作用」やプリン受容体に関する最先端の研究者が集まり、熱い議論を戦わせる。彼らはそういった第一線の研究者の熱気に触れ、「グリアーニューロン相互作用」を対象とする最先端の痛み研究への意識が高まったことから、今後の研究が深化するものと期待される。平成22年6月3日から米国、シカゴにて開催される米国臨床腫瘍学会参加学会（2010 ASCO Annual Meeting）に若手臨床研究者を派遣し、緩和医療、特に癌性疼痛の評価および治療法に関する情報の収集にあたらせた。平成22年8月29日～9月2日にカナダ・モントリオールにて開催される第13回国際疼痛学会は痛みに関する最も大きな学会であり、そこに若手研究者、臨床家を派遣し、発表させると共に、学会に参集する多くの優れた研究者・臨床家との交流を深め、最先端の情報を収集させた。平成22年10月16日～20日に米国サンディエゴにて開催される米国麻酔科学会議2010に麻酔科学・疼痛関連臨床家を派遣し、麻酔と痛みに関する本学会に参集する多くの優れた研究者・臨床家との交流を深め、最先端の情報を収集させた。平成22年11月13日～17日に米国サンディエゴにて開催される米国神経科学会議は神経科学に関する最も大きな学会であり、ここに若手研究者、臨床家を派遣し、痛み研究を発表させると共に、そこに参集する多くの優れた研究者・臨床家との交流を深め、最先端の情報を収集させた。また、平成22年12月2、3日に岡崎生理学研究研で開催される痛みのシンポジウムに若手研究者を参加させ、発表させた。さらにアジアオセアニア域の中核拠点研究機関となるシドニー大学を訪れ、シンポジウム「The First Scientific Exchange Symposium of pain between Kyushu University and THE UNIVERSITY OF SYDNEY」を開催し、博士課程1年、修士2年および1年生に発表させた。

### D 国際的学術情報の収集整備

平成21年7月23～25日に国際生理学会(IUPS2009)サテライトシンポジウムを福岡で共催した。相手国拠点機関トロント大学から Salter 教授、世界16カ国から痛みの研究者、グリアーニューロン相互作用の研究者が集まり、最先端のホットな話題を討議し、若手研究者および学生は尊敬する研究者の刺激的な研究内容に触れ交流を深めることができた。平成22年3月にシドニー大学へ行き、アジアオセアニア地域への交流拡大の可能性の調査を行った。その結果、有益な交流ができる素地を見出すことができた。

平成22年9月2日～4日には神戸で開催される Neuro2010（第53回日本神経化学学会大会、第33回日本神経科学大会および第20回日本神経回路学会大会の3学会合同大会）にて疼痛シンポジウムを企画実施し、多くの若手研究者を派遣した。本シンポジウムは日本学術振興会先端研究拠点事業共催シンポジウム（JSPS Core-to-Core Program “The front line of pain research” Organizer/Kazuhide Inoue）として Neuro2010 ホームページにも記載された。平成23年2月に「九州大学痛みの研究会」との共同開催セミナーを行い、研究会主導の学内サポートシステムによる疼痛研究プロジェクトと併せて、本事業の平成22年度の総括を行った。平成23年2月7日～11日に「難治性疼痛発症メカニズムにおけるグリアーニューロン相互作用の研究」の拡大発展のために、アジアオセアニア域の中核拠点研究機関となるシドニー大学を訪れ、シンポジウム「The First Scientific Exchange Symposium of pain between Kyushu University and THE UNIVERSITY OF SYDNEY」を開催した。そして今後の共同研究について具体的な詰めを行った。

### E 事業の波及効果

これまでに本事業により若手・学生の研究モチベーションは非常に高まり、また拠点機関同士の共同研究も論文発表につながり成功している。本事業により確立される「難治性疼痛発症メカニズムにおけるグリアーニューロン相互作用の研究」基盤体制からは難治性疼痛に対する治療薬開発が期待され、それは閣議決定された新成長戦略（基本方針）の中、ライフ・イノベーションの項に明記されている「日本発の革新的な医薬品、医療・介護技術の研究開発推進」にも合致する波及効果を生むと考えられる。今後は更に戦略的トランスレーショナルリサーチ対応の国際疼痛コンソーシアムの確立に向けて有機的に協力し合えるイタリアおよびオーストラリアの研究機関とともに、神経障害性疼痛に加えて、臨床で難治性疼痛としてきわめて大きな問題となっている脊髄損傷による疼痛、および三叉神経痛にまで領域を拡大し、より高度な内容とし、明確な社会貢献できる。

## 実施状況

日本側拠点機関における研究交流課題への取り組み（事務支援体制等の観点より）

九州大学では2008年度に「九大痛み研究会」（下記）を設立し、第一回学術集会を2008年10月6日に開催した。本会の設立主旨は、九州大学病院各科に来院する多くの難治性慢性疼痛患者を救済するために、難治性慢性疼痛の機序を解明し、それに基づく治療薬の開発を医師主導治験により実践する「九大痛みコンソーシアム」を確立することにある。難治性慢性疼痛患者の発症メカニズムの解明は、個々の研究ブロックでは極めて困難であり、九州大学病院地区に所属する医学・薬学・歯学研究院等の痛みに関する基礎研究陣・臨床研究陣の総合力を持ってあたらねばならない。そのような研究の場が必要と感じた基礎・臨床の研究者・医師が共通の理念のもとに集まり結成したのが「九大痛み研究会」である。参加者は、これまでに痛み研究ではそれぞれ優れた業績を有し、かつ世界をリードする立場にある研究者や医師、ならびに痛み研究に興味のある方々である。それらの力を有機的に結集することが出来れば、極めて戦略的なトランスレーショナル研究を実践できる「九大痛みコンソーシアム」は実現可能である。本事業2年間により構築する「国際疼痛研究コンソーシアム」は基礎研究を充実・発展させるという使命を持ち、「九大痛みコンソーシアム」の研究レベルの発展と維持を担う。

「九大痛み研究会」

外 須美夫（医学研究院・麻酔科蘇生科・教授）：ペインクリニック、代表世話人  
井上和秀（薬学研究院・臨床薬学部門・教授）：企画・痛みの基礎研究  
中西洋一（医学研究院・呼吸器科・教授）：痛みの臨床研究・治験  
久保千春（九州大学病院病院長）：緩和ケア  
飛松省三（医学研究院・臨床神経生理学・教授）：痛みの脳科学、事務局

経理事務に関しては、ある程度英語に精通した専任の事務員を雇用し、相手国研究機関とのスムーズな連携がとれるようにした。

## 共同研究

現在、モルヒネでさえも効き難い難治性疼痛の患者は世界では 2200 万人以上存在し、有効な治療薬や技術がないために苦痛から解放されていない。我々は世界に先駆けて、難治性疼痛の発症メカニズムの一端を明らかにした。すなわち、脊髄内ミクログリアの異常な活性化と、そこに発現する ATP 受容体サブタイプ P2X4 の刺激により BDNF（脳由来神経栄養因子）が放出され、BDNF が後角ニューロンに働いて神経因性疼痛を引き起こす（*Nature* 424, 778-783, 2003; *Nature* 438, 1017-1021, 2005;）。これは、神経因性疼痛発症メカニズムの解明に突破口を開くこととなり（*Nature*, News & views 2003）。その後、世界で類似の研究がなされ、P2X4 アンタゴニストやミクログリア活性化抑制剤が神経因性疼痛の治療薬となる可能性が大いに高まった（*Nature Review Drug Discovery* 2003; *JAMA* 2003; *Science* 2005）。さらに、細胞外ヌクレオチドがミクログリアの P2Y6 受容体を刺激し貪食作用を引き起こすことを明らかにし（*Nature* 446, 1091-1095, 2007）、その後、さらに多くの研究が続き、今や「グリアーニューロン相互作用による難治性疼痛発症機序の解明」はこの分野でのグローバルな一大潮流となっている。そして、そこには大型の治療薬を開発できるシーズが宝の山のように隠されていることから、世界のメガファーマも参入し新薬開発にしのぎを削っている。

本研究交流課題「グリアーニューロン相互作用をターゲットとした難治性疼痛発症機序解明と創薬への展開」は、このような我が国独自のオリジナル研究を主導し、発展させ、医薬品創製にまで至る本格的なトランスレーショナルリサーチのための国際コンソーシアムを構築するためにあった。一方、世界の研究の進捗はさまざまのものがああり、特に相手国研究機関はそれぞれ優れたライバルでもあり協力者でもあり、我が国の優位性を保つには、本計画で強固な協力体制を形成することが是非とも必要と考えられた。「グリアーニューロン相互作用をターゲットとした難治性疼痛発症機序解明と創薬への展開」研究には多くの未解明な部分があり、痛みに関する 10 年間の国家プロジェクト推進により疼痛研究で世界をリードしている米国・カナダに信頼できるパートナーが見つければ、そこと共同研究をした方が明らかに国益にかなう。米国ハーバード大学医学部、Brigham 婦人病院痛み研究センターの Ru-Rong Ji 博士は「グリアーニューロン相互作用による難治性疼痛発症機序の解明」に関して優れた研究成果を多く発表し、その功績により 2008 年に Nature Publishing Group から Award for Outstanding Research Achievement を授与された。一方、カナダ・トロント大学疼痛学研究センターおよび小児医療病院 Neurosciences & Mental Health の Mike Salter グループは、*Nature*, *Science*, *Cell* 等の超一流誌に継続して痛み関連の優れた業績を発表している。Mike Salter 教授は 52 歳の将来性豊かな研究者である。日本側コーディネータとは 2 国間医学共同研究事業による長い共同研究の実績があり、研究成果は *Nature* 2 報に発表している。彼は人格円満であり、しかも優れたロジック構成力を持つ。若手研究者がこれらのグループで研鑽を積むことは、その後のサイエンティストとしての基礎力を身につけるために極めて有意義と考えられた。

我が国の医学教育には「疼痛学」が存在せず、痛みに関する教育は生理学・薬理学分野の講義等で一部行われるのみである。九大病院では、麻酔科、外科、心療内科等に関与する医療関係者がペインクリニックや緩和医療を行い、そのような患者に対応している。しかし、特に、難治性慢性疼痛は発症機序も不明であり、有効な医薬品もないために対応に苦慮している。一方、九州大学医系キャンパスには痛みに関与する基礎研究者および臨床研究者が多い。しかしながら、そういう研究者達を受け入れて、患者の疼痛からの解放という一つの目的のために有機的に共同研究をする土壌・場が存在しなかった。このような状況を変革するために「九大痛み研究会」が発足した。本事業の目的の一つは、本会を「九大痛みコンソーシアム」へと発展させることであるが、本事業により海外派遣された多くの若手研究者が非常に強い研究意欲を刺激され、その後の研究の発展に大きく寄与してきた。また、トロント大、ハーバード大チームとの共同研究は、「数種類の細胞周期マーカーを用いた免疫染色解析から、神経障害後のある特定の時間にアストロサイトの著明な増殖活性が誘発されることを突き止め、神経障害後の STAT3 依存的なアストロサイト細胞増殖が神経障害性疼痛の維持に非常に重要な役割を有していることを明らかにして、一流国際学術誌に発表することができた (Tsuda, Kohro, Tsujikawa, Yano, Kitano, Tozaki-Saitoh, Ji, Salter, Inoue: AK-STAT3 signalling regulates spinal astrocyte proliferation maintaining neuropathic pain in rats. *Brain*, in press)。

## セミナー

### 国際生理学会(IUPS2009)サテライトシンポジウム福岡プリン2009：創薬シーズ探索の新戦略

本セミナーの目的は、ATP およびアデノシンなどを細胞間シグナル分子とする情報伝達の生理的および病態生理的役割に関する研究領域の最先端の研究者たちを世界16カ国から集め、グリアーニューロン相互作用、及び痛みの研究の最新の情報交換と討論によって我が国の研究水準の高さをアピールすると同時にさらに飛躍させることにあった。セミナーは、福岡にて平成21年7月23日(木)～平成21年7月25日(土)の3日間、第36回国際生理学会(IUPS2009)の公式サテライトシンポジウム共催として開催した。世界先進国(米国、カナダ、英国、フランス、ドイツ、イタリア、デンマーク、ベルギー、スペイン、ポルトガル)、ならびに中国、ブラジルなどの発展途上国からも参加者を得て、最先端の研究成果の発表、活発な討論、なごやかな研究者交流などを、きわめて成功裏に終え、当初の目的を十分に達成することができた。また、多くの若手研究者がポスターアワードを獲得し、大きな励みを得て、忘れがたい研究人生の一コマとなった。

平成22年9月2日～4日には神戸で開催されるNeuro2010(4000名以上の参加者)にて日本学術振興会先端研究拠点事業共催疼痛シンポジウムを企画実施し、多くの若手研究者を派遣した。平成23年2月に「九州大学痛みの研究会」との共同開催セミナーを行い、研究会主導の学内サポートシステムによる疼痛研究プロジェクトと併せて、本事業の平成22年度の総括を行った。平成23年2月7日～10日には本事業の拡大発展のために、アジアオセアニア域の中核拠点研究機関となるシドニー大学を訪れ、シンポジウム「The First Scientific Exchange Symposium of pain between Kyushu University and THE UNIVERSITY OF SYDNEY」を開催した。そして今後の共同研究について具体的な詰めを行った。

## 研究者交流

この2年間、「Decade of Pain Control and Research」という国家プロジェクトを2001年から10年間推進してきた米国およびカナダの超一流研究チームと基礎研究に重点を置いた国際疼痛研究コンソーシアムを形成し、若手研究者および博士課程大学院生の派遣と先方からの受け入れなどによる相互交流と国際シンポジウム開催を行う事を計画し、米国およびカナダとの交流を図る目的で様々な計画を実践し多くの若手研究者を派遣した。彼らは実に多くの刺激を得て、その後の研究意欲更新に役立ち多くの成果を上げつつある。また、本事業では同時に、英国・ドイツ・イタリア等ヨーロッパ各国、オーストラリア・中国・韓国等オセアニアの研究拠点との交流を図り、その後の本格的トランスレーショナルリサーチ対応の国際疼痛コンソーシアムに発展させる足がかりとする事も計画した。事実、フランスには若手研究者を派遣してパリで開催される国際シンポジウムにて発表させ、世界各国から集まってきた多くの優れた研究者との交流を進めた。さらに、ドイツ・キール大学 Paul Saftig 教授とは、難治性疼痛発症機序解明の研究を進展させるために共同研究を計画しており、その予備調査及び計画の協議のために若手研究者を派遣した。さらに、中国での学会にも参加し、オーストラリア・シドニー大学・疼痛学教育プログラム長の Philip Siddall 博士とも今後の研究協力を結んできた。このように、研究交流は世界的規模で発展しつつある。

また、平成21年7月23-25日に国際生理学会(IUPS2009)サテライトシンポジウムを福岡で共催した。相手国拠点機関トロント大学から Salter 教授、世界16カ国から痛み研究の研究者、グリアーニューロン相互作用の研究者が集まり、最先端のホットな話題を討議し、若手研究者および学生は尊敬する研究者の刺激的な研究内容に触れ交流を深めることができた。平成22年3月にシドニー大学へ行き、アジアオセアニア地域への交流拡大の可能性の調査を行った。その結果、有益な交流ができる素地を見出すことができた。

平成22年9月2日～4日には神戸で開催されるNeuro2010(4000名以上の参加者)にて日本学術振興会先端研究拠点事業共催疼痛シンポジウムを企画実施し、多くの若手研究者を派遣した。平成23年2月に「九州大学痛みの研究会」との共同開催セミナーを行い、研究会主導の学内サポートシステムによる疼痛研究プロジェクトと併せて、本事業の平成22年度の総括を行った。平成23年2月7日～11日には本事業の拡大発展のために、アジアオセアニア域の中核拠点研究機関となるシドニー大学を訪れ、シンポジウム「The First Scientific Exchange Symposium of pain between Kyushu University and THE UNIVERSITY OF SYDNEY」を開催した。そして今後の共同研究について具体的な詰めを行った。