

課題番号	LS093
------	-------

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)  
実施状況報告書(平成 22 年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	ミクログリア転写因子 IRF8 を切り口にした慢性疼痛メカニズムの解明
研究機関・ 部局・職名	九州大学 大学院薬学研究院 准教授
氏名	津田 誠

1. 当該年度の研究目的

本研究は、慢性疼痛における転写因子 IRF8 とそれによって発現制御された分子群の役割から、慢性疼痛メカニズムの解明を目標としている。そこで、本研究目標の達成に向けて、本年度はまず慢性疼痛モデル動物の脊髄における IRF8 の発現変化や発現細胞種を時空間的に明らかにすること、IRF8 欠損マウスの神経障害性疼痛における表現型を行動試験で明らかにすることを目的として研究を行った。

2. 研究の実施状況

慢性疼痛モデル動物として、モルヒネにも抵抗性を示す神経障害性疼痛の動物モデル(Chung モデル)を使用した。マウスの第 4 腰髄(L4)脊髄神経の切断後に、その神経の投射先脊髄組織の全 RNA を抽出し、リアルタイム PCR 法にて IRF8 mRNA を測定した。その結果、脊髄内での IRF8 mRNA の発現量は神経損傷後 3 日目から有意に増加し、その増加は少なくとも試験期間の損傷後 14 日目まで持続的に観察された。さらに、IRF8 タンパク質をウエスタンブロット法にて測定したところ、mRNA と同様のタイムコースで IRF8 タンパク質発現量の増加も認められた。しかし、神経非損傷側の脊髄では、IRF8 mRNA およびタンパク質のいずれの発現にも変化が見られなかった。したがって、IRF8 は神経損傷に応答して脊髄で発現が増加する転写因子であることが明らかとなった。そこで、IRF8 を発現する細胞種を特定するために、免疫二重染色を行った。IRF8 タンパク質陽性細胞は、神経損傷後の脊髄後角で多数出現し、その陽性細胞は、ミクログリア細胞マーカーである Iba1 および OX-42 で二重染色された。しかし、ニューロンマーカー NeuN やアストロサイトマーカー GFAP では染色されなかった。ミクログリアにおける IRF8 の発現特異性は、神経損傷後に測定したすべての時点で認められた。これらの結果から、IRF8 はミクログリア特異的に発現増加することが判明した。神経障害性疼痛における IRF8 の役割を検討するため、IRF8 欠損マウスを用いて行動解析を行った。野生型マウスでは、L4 脊髄神経を損傷することで、軽度機械刺激に対する過敏応答(アロディニア(異痛症))が発症し、試験期間の 2 週間持続した。そのアロディニアは、IRF8 欠損マウスで著明に減弱していた。以上の結果より、IRF8 は神経損傷後に脊髄のミクログリア細胞で発現が増加し、神経損傷による慢性的な異常痛覚アロディニアの発症に重要な役割を果たしていることが示唆された。

様式19 別紙1

3. 研究発表等

雑誌論文 計 0 件	(掲載済み一査読有り) 計 0 件  (掲載済み一査読無し) 計 0 件  (未掲載) 計 0 件
会議発表 計 0 件	専門家向け 計 0 件  一般向け 計 0 件
図書 計 0 件	
産業財産権 出願・取得状 況 計 0 件	(取得済み) 計 0 件  (出願中) 計 0 件
Webページ (URL)	薬学研究院: <a href="http://www.phar.kyushu-u.ac.jp/">http://www.phar.kyushu-u.ac.jp/</a> 薬理学分野: <a href="http://yakkou.phar.kyushu-u.ac.jp/">http://yakkou.phar.kyushu-u.ac.jp/</a>
国民との科 学・技術対話 の実施状況	九州大学の WEB サイトの中に特色ある研究の取り組みとして, 本プログラムの内容を公開し, 研究目的・研 究内容の情報発信を行った。さらに, 所属部局および分野ホームページでも本プログラムの紹介を行った。
新聞・一般雑 誌等掲載 計 0 件	
その他	該当なし

4. その他特記事項

## 実施状況報告書(平成22年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

## 1. 助成金の受領状況(累計) (単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額
直接経費	121,000,000	0	51,900,000	69,100,000
間接経費	36,300,000	0	15,570,000	20,730,000
合計	157,300,000	0	67,470,000	89,830,000

## 2. 当該年度の収支状況 (単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を 除く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度 執行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額
直接経費	0	51,900,000	0	51,900,000	679,874	51,220,126
間接経費	0	15,570,000	0	15,570,000	203,962	15,366,038
合計	0	67,470,000	0	67,470,000	883,836	66,586,164

## 3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

	金額	備考
物品費	520,274	実験器具、実験試薬、実験動物等
旅費	0	
謝金・人件費等	0	
その他	159,600	実験動物管理
直接経費計	679,874	
間接経費計	203,962	
合計	883,836	

## 4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
				0		
				0		
				0		