

文部科学記者会、科学記者会、  
名古屋教育医療記者会、名古屋市政記者クラブと同時発表

## 痛みを感じやすくなるメカニズムを解明

～神経障害性疼痛の新規治療薬の開発に期待～

研究成果は、国際科学誌「Glia (グリア)」に  
2018 年 11 月 14 日掲載 (日本時間 11 月 15 日)

名古屋市立大学大学院薬学研究科の宮本啓補大学院生、大澤匡弘准教授らの研究グループは、遺伝子導入技術を使って、神経障害性疼痛時に痛みを感じやすくなるメカニズムを明らかにしました。

神経障害性疼痛は、糖尿病や帯状疱疹、腫瘍による神経の圧迫などにより、神経が障害されて発症します。この疾患では痛みに対して敏感になり、体に軽く触れただけでも激しい痛みを感じるため、日常生活に大きな支障を来します。しかし、このような痛みを感じやすい状態が、どのように作られるのかはわかっておらず、根本的な治療法もありません。

本研究では、神経障害性疼痛を発症すると、脊髄 (注 1) にあるグリア細胞 (注 2) の一種であるアストロサイト (注 3) が大量の「乳酸」 (注 4) を放出するため、神経細胞が痛みを伝えやすい状況を作り出すことを突き止めました。研究グループはまず、脊髄に存在するアストロサイトのみを活性化することができるマウスを、アデノ随伴ウイルスベクター (注 5) を用いて作製しました。このマウスの脊髄のアストロサイトを活性化すると、痛みを感じやすくなることを発見しました。また、活性化されたアストロサイトは、神経細胞のエネルギー源である「乳酸」を大量に産生しているため、通常よりも神経細胞が過剰に興奮していることを見出しました。神経細胞は、痛みなどの感覚情報を脳へと送っており、その過剰な興奮は痛みの情報が脳へ伝わりやすい状態をつくります。さらに、神経障害を行い、痛みを感じやすくしたマウスでも、アストロサイトの機能や、神経細胞への「乳酸」の輸送を阻害すると、痛みが緩和することを発見しました。これらの結果から、アストロサイトから神経細胞へと送り出される「乳酸」の量を調節する薬を開発することで、神経障害性疼痛の新たな治療につながることを期待されます。本研究は、国際科学誌「Glia (グリア)」に 2018 年 11 月 14 日 (日本時間 11 月 15 日) に掲載されました。

### 本研究成果ポイント

- 神経障害性疼痛を根本治療できる薬はなく、早急な新薬開発が望まれています。
- 脊髄で活性化されたアストロサイトが、神経細胞のエネルギーとなる「乳酸」を大量に放出することで、神経細胞の過剰な興奮を引き起こすことを発見しました。
- アストロサイトの機能や、神経細胞への「乳酸」の輸送を阻害すると、神経障害性疼痛が改善しました。
- アストロサイトから神経細胞へと輸送される「乳酸」の量を調節することで、神経障害性疼痛の新たな治療につながることを期待できます。

## 【研究成果の概要】

名古屋市立大学大学院薬学研究科の宮本啓補大学院生、大澤匡弘准教授らの研究グループは、新しく開発した遺伝子改変技術を使って、神経障害性疼痛時に、痛みを感じやすくなるメカニズムを明らかにしました。神経障害性疼痛は、軽微な刺激に対しても非常に強い痛みを感じるなどの、痛覚の異常を特徴とする疾患であり、日々の生活に多大な支障をきたします。これまでに、脳や脊髄における、神経細胞やグリア細胞の機能変化が、神経障害性疼痛に関わる可能性が示されてきましたが、未だ発症メカニズムの全容は明らかになっておらず、有効な治療薬もありません。

神経障害性疼痛時には、脊髄において、グリア細胞の一種であるアストロサイトの活性化が起こることが知られています。そこで、研究グループはまず、DREADD法（注6）と呼ばれる薬理遺伝学技術を用いて、脊髄アストロサイトを自在に活性化できるマウスを作製し、実際に脊髄アストロサイトを活性化した時の痛覚閾値を測定しました。すると、脊髄アストロサイトを活性化しただけで、マウスは痛みを感じやすくなることがわかりました（図1）。

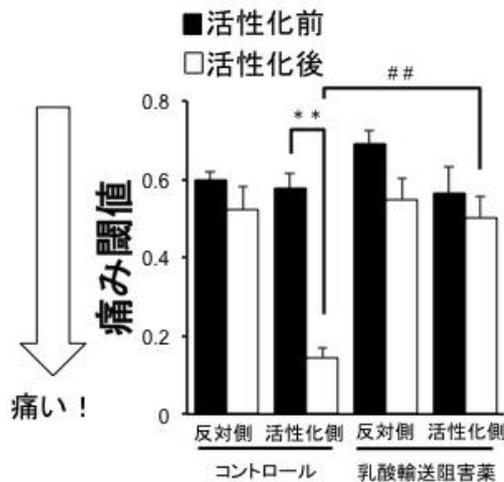


図 1. 脊髄アストロサイトを活性化したマウスで、痛みを感じやすくなった。この痛みの感受性の亢進は、乳酸の輸送を阻害すると抑制された。

さらに、活性化されたアストロサイトは、モノカルボン酸トランスポーター（注7）と呼ばれる膜輸送体を介して、神経細胞へと大量の乳酸を輸送しており、これにより神経細胞が過剰に興奮していることを見出しました。更に、神経障害性疼痛のモデルマウスに対して、アストロサイトの阻害薬、モノカルボン酸トランスポーターの阻害薬を投与すると、いずれの処置も痛みを抑制することがわかりました。以上の結果から、神経障害性疼痛が発症すると、脊髄のアストロサイトが活性化されることで、過剰量の乳酸が神経細胞へと輸送されることで痛覚過敏を生じることが示唆されました（図2）。今後、アストロサイトから神経細胞へと送り出される「乳酸」の量を調節する薬を開発することで、神経障害性疼痛の新たな治療につながることを期待されます。

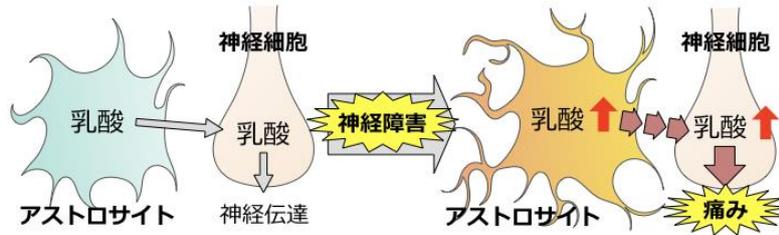


図 2. 本研究での発見。神経障害性疼痛時に、ニューロンに輸送される過剰量のL-乳酸が痛みの感受性を亢進させる。

## 【特殊用語の説明】

### 【用語解説】

#### 注 1. 脊髄

背骨の中にある神経を指します。体中に張り巡らされている神経の情報を受け取り、また、脳で作られた様々な命令を体中の臓器に伝える役割をしています。特に、感覚を受け取る場所では、神経細胞の機能が変化すると、痛みを感じやすくなったり（痛覚過敏）、普通は痛みを起こさない刺激を痛いと感じる状態（アロディニア）が出現します。

#### 注 2. グリア細胞

脳や脊髄といった神経系の細胞が集まった臓器を構成する細胞のうち、非神経細胞の総称です。哺乳類では神経細胞の十倍以上存在すると言われていています。これまでは、反応性が乏しく、神経系臓器の隙間を埋めていると想定されていましたが（膠細胞とも呼ばれる）、様々な物質を放出して、神経系機能の発現に積極的に関わっていることが明らかにされてきています。

#### 注 3. アストロサイト

日本語では星状神経膠細胞と呼ばれ、その名前は形が星型であることに由来します。神経細胞を構造的に支える役割しているだけでなく、神経細胞へエネルギーを供給して神経細胞の活動を支援します。また、神経細胞から出される物質（神経伝達物質）を回収します。

#### 注 4. アデノ随伴ウィルスベクター

非病原性のウィルスとして知られる、アデノ随伴ウィルスに由来する遺伝子導入用のベクター（媒介者）です。特定の遺伝子をコードした DNA を組み込んでおり、標的細胞に感染させることで、遺伝子導入が可能となります。

#### 注 5. 乳酸

生体における、解糖系の生成物の一つ。乳酸デヒドロゲナーゼによりピルビン酸を経てアセチル CoA となり、クエン酸回路や脂肪酸の合成系に組み込まれる。細胞間の移動は、主にモノカルボン酸トランスポーターを介して行われます。

#### 注 6. DREADD 法

DREADD と呼ばれる、生体内の物質では活性化しない人工受容体と、DREADD を選択的に活性化できる人工リガンドを用いて、DREADD を発現した細胞のみの機能調節を行うことができる方法です。DREADD には、人工リガンドを投与することで、細胞の活性化を行うことのできるものや、逆に抑制を行うことのできるものなど、いくつか種類が存在します。

#### 注 7. モノカルボン酸トランスポーター

乳酸、ケトン体、酢酸などの 1 価のカルボン酸を、エネルギーとして細胞内に取り込むことができるタンパク質です。アストロサイトや神経細胞など、発現している細胞の種類ごとに、いくつかのサブタイプが存在します。

### 【謝辞】

本研究は、文部科学省・日本學術振興會科学費補助金(JSPS 科研費 JP 16H05460、JP 25460724)による助成を受けて行われました。

### 【掲載された論文の詳細】

#### 【論文タイトル】

Astrocyte-neuron lactate shuttle sensitizes nociceptive transmission in the spinal cord

「アストロサイト-ニューロン乳酸シャトルは、脊髄において侵害受容伝達感受性を亢進させる」

#### 【著 者】

Keisuke Miyamoto, Kei-ichiro Ishikura, Kazuhiko Kume, Masahiro Ohsawa\*

\*Corresponding author

名古屋市立大学大学院薬学研究科

#### 【掲載学術誌】

「Glia (グリア)」

#### 【お問い合わせ先】

《研究全般に関するお問い合わせ先》

名古屋市立大学大学院薬学研究科 准教授 大澤匡弘

〒467-8603 名古屋市瑞穂区田辺通3-1

Tel : 052-836-3410 Fax : 052-836-3676 E-mail : ohsawa@phar.nagoya-cu.ac.jp