

## 慢性疼痛からの自然回復に必要な細胞を世界で初めて発見！

～ミクログリア細胞の驚くべき変化～

## ポイント

- ① 神経が傷つくと、非常に長引く痛み（神経障害性疼痛）を発症する。マウスでも神経損傷後に慢性疼痛を発症するが徐々に痛みが和らいでいく。しかしその自然回復のメカニズムは不明だった。
- ② 本研究では、自然回復に必要な細胞（ミクログリア細胞※1）が変化したサブグループを世界で初めて発見。
- ③ 今後、ミクログリア細胞のサブグループを標的にした、慢性疼痛に有効な新しい鎮痛薬の開発に期待。

## 概要

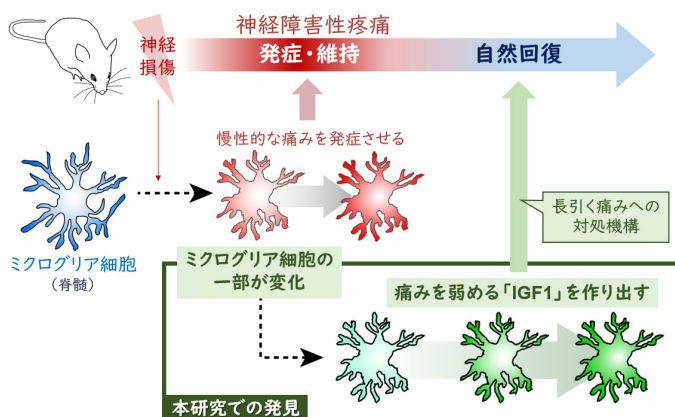
がんや糖尿病、帯状疱疹、脳梗塞などで神経が傷つくと、非常に長引く痛みを発症する場合があります。この慢性疼痛は神経障害性疼痛と呼ばれ、解熱鎮痛薬などの一般的な薬では抑えることができず、モルヒネのような強い薬でも効かないことがあり、治療に難渋する痛みです。

基礎研究に用いるマウスでも、ある神経を傷つけると数日で痛みが出現し、数週間持続する慢性疼痛を発症します。しかし、この場合、不思議なことに、神経の傷は治っていないのにその痛みは徐々に和らげられます。なぜ、痛みが自然に弱くなっていくのか、そのメカニズムはこれまで不明でした。

九州大学大学院薬学研究院の津田誠主幹教授、同薬学府の河野敬太大学院生（当時）、白坂亮二大学院生、同薬学研究院の増田隆博准教授らの研究チームは、同高等研究院および生体防御医学研究所、岡山大学、情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所、及び塩野義製薬株式会社との共同研究（※2）により、痛みからの自然回復に必要な細胞を世界で初めて発見しました。驚くことに、この細胞はこれまで痛みの発症原因とされてきたミクログリア細胞の一部が変化したものであり、その細胞を無くしたマウスでは痛みからの回復が起こらず、長い間痛みが持続しました。このミクログリア細胞が IGF1 という物質を作り出し、それが痛みを和らげることも明らかにしました。

今回の成果から、これまで痛みの発症に関わるとされてきたミクログリア細胞の新たな側面が明らかになり、今後、今回特定したサブグループを増やす化合物や IGF1 (insulin-like growth factor 1) を多く作り出す化合物が見つければ、神経障害性疼痛などの慢性疼痛に有効な治療薬の開発につながる事が期待されます。

本研究成果は、米国科学雑誌「**Science**」オンライン版に2022年3月31日（木）14時（米国時間）に掲載される予定です。



## 研究成果の概要図

これまでの研究から、神経がダメージを受けると脊髄でミクログリアが活性化して神経障害性疼痛が発症することが知られていました。今回の研究では、そのミクログリア細胞の一部が変化し、徐々に IGF1 という物質を作るようになり、それが痛みを和らげていることを明らかにしました。

## 【研究の背景と経緯】

がんや糖尿病、帯状疱疹、脳梗塞などで神経が傷つくと、非常に長引く痛みを発症する場合があります。この慢性疼痛は神経障害性疼痛と呼ばれ、解熱鎮痛薬などの一般的な薬では抑えることができません。モルヒネのような強い薬でも効かないことがあり、治療に難渋する痛みです。我が国の神経障害性疼痛患者数は約 600 万人と推定されています。神経障害性疼痛の発症メカニズムは依然としてよくわかっておらず、著効する鎮痛薬もありません。

これまで私たちは、マウスを用いた研究により、脊髄の「ミクログリア」という細胞が神経の損傷によって脊髄で活性化し、それが痛みの発症に深く関わることを明らかにしてきました。一方で、神経を損傷させたマウスは、その傷が治っていないにもかかわらず、徐々に痛みが弱くなっていくことが知られていました。しかしながら、この自然回復の仕組みはこれまでわかっていませんでした。

## 【研究の内容と成果】

今回の研究で私たちは、神経を傷つけたマウスの脊髄で活性化したミクログリアの一部が変化して、ある特殊なサブグループをつくりはじめることを発見しました。その変化のタイミングは、痛みが弱くなる時期と相関していました。そのミクログリア細胞のサブグループの役割を明らかにするため、このサブグループだけを脊髄から除去したマウスを作製し、痛みを評価したところ、通常は見られるはずの痛みからの自然回復が全く起こらず、痛みが非常に長く持続することがわかりました。さらに、この細胞は IGF1 という物質をつくりだし、この IGF1 が痛みからの回復に必要であることも明らかにしました。

したがって、これまで慢性疼痛を発症させる原因とされてきたミクログリア細胞でしたが、その一部は状況に応じて変化し、痛みを和らげるといって、これまでの常識からは予想しえない新たな作用を獲得することを明らかにしました。これは、長引く痛みへの身体の対処能力のひとつだと考えられます。

## 【今後の展開】

これまで痛みの発症に関わるとされてきたミクログリア細胞でしたが、今回特定したサブグループには痛みを抑える新しい働きがありました。よって今後、このサブグループ細胞を増やすような化合物、あるいは IGF1 をそのサブグループ細胞で多く作り出すような化合物が見つければ、神経障害性疼痛などの慢性疼痛に有効な治療薬の開発につながることを期待されます。

## 【用語解説】

(※1)

ミクログリア細胞

脳や脊髄に存在するグリア細胞のひとつ。正常のときには、細長い突起を動かしながら周囲の環境を監視している。しかし、神経が傷つくと活性化し、様々な物質をつくりだし、神経細胞の活動を変化させる。また、ダメージを受けた神経などを貪食して除去する働きもある。

(※2)

本論文著者（全員）

九州大学大学院薬学研究院薬理学分野・高等研究院： 津田誠（主幹教授）

九州大学大学院薬学府薬理学分野： 河野敬太（大学院生：当時）、白坂亮二（大学院生）、吉原康平（大学院生）、御厨颯季（大学院生：当時）

九州大学大学院薬学研究院薬理学分野： 増田隆博（准教授）

九州大学生体防御医学研究所トランスクリプトミクス分野： 大川恭行（教授）、田中かおり（学術研究員）

九州大学高等研究院： 井上和秀（特別主幹教授）

岡山大学学術研究院自然科学学域（牛窓臨海）： 坂本浩隆（准教授）

情報・システム研究機構国立遺伝学研究所マウス開発研究室： 高浪景子（助教）

### 【謝辞】

本研究は JSPS 科研費（基盤研究（S）JP19H05658, 学術変革領域研究（A）JP20H05900, 研究活動スタート支援 JP20K22687, 基盤研究（B）JP21H02752, 新学術領域研究 JP21H00204, 新学術領域研究（先端バイオイメージング支援プラットフォーム：ABiS）JP16H06280）、JST【ムーンショット型研究開発事業】 Grant 番号【JPMJMS2024】、AMED 革新的先端研究開発支援事業 AMED-CREST（代表：上口裕之）JP21gm0910006、PRIME JP20gm6310016、AMED 脳とこころの研究推進プログラム（代表：古屋敷智之）JP21wm0425001、AMED 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（代表：大戸茂弘）JP21am0101091）、塩野義製薬株式会社からの助成を受けたものです。

### 【論文情報】

掲載誌：Science

タイトル：A spinal microglia population involved in remitting and relapsing neuropathic pain

著者名：Keita Kohno, Ryoji Shirasaka, Kohei Yoshihara, Satsuki Mikuriya, Kaori Tanaka, Keiko

Takanami, Kazuhide Inoue, Hiroataka Sakamoto, Yasuyuki Ohkawa, Takahiro Masuda, Makoto Tsuda

DOI：10.1126/science.abf6805

### 【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 大学院薬学研究院 主幹教授 津田誠（ツダマコト）

TEL：092-642-6628 FAX：092-642-6566

<報道に関すること>

九州大学 広報室

TEL：092-802-2130 FAX：092-802-2139

岡山大学総務・企画部広報課

TEL：086-251-8415 FAX：086-251-7294

国立遺伝学研究所 リサーチ・アドミニストレーター室 広報チーム

TEL：055-981-5873 FAX：055-981-9418

<AMED 事業に関すること>

日本医療研究開発機構（AMED）

創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（BINDS）

創薬事業部 医薬品研究開発課

TEL：03-6870-2219

革新的先端研究開発支援事業（AMED-CREST, PRIME）

シーズ開発・研究基盤事業部 革新的先端研究開発課

TEL：03-6870-2224