

神経障害性疼痛の痛みの原因物質を特定

大阪大学大学院医学系研究科分子神経科学の藤田幸准教授、山下俊英教授らの研究グループは、神経の異常な興奮で起こる痛みである神経障害性疼痛において、痛みの伝達に重要である脊髄後角で **FLRT3** タンパク質の発現が増加し、痛みを増幅させることを動物モデルで発見しました。

慢性の疼痛は全世界で 15 億人以上の患者がいると推計され、一方で現在の治療に満足する患者さんは 1/4 程度に過ぎず、大きな社会問題となっています。特に神経障害性疼痛は、神経損傷、糖尿病、脳卒中などの疾患に起因して発症し、原因疾患の治癒後も持続する難治性の疼痛です。これまでの治療法は、中枢神経系での神経伝達の遮断や減弱をコンセプトとしており、めまいや眠気、依存などの副作用が認められていました。そのため、これらの副作用を回避して鎮痛効果を発揮する新規治療ターゲットが望まれていました。今回、山下教授らの研究グループは、神経障害性疼痛モデル動物では、**FLRT3** タンパク質が、痛みを伝える末梢神経、及び脊髄後角で発現が増加することを突き止めました。**FLRT3** を抑制すると、持続的な鎮痛効果がみられました (図 1)。

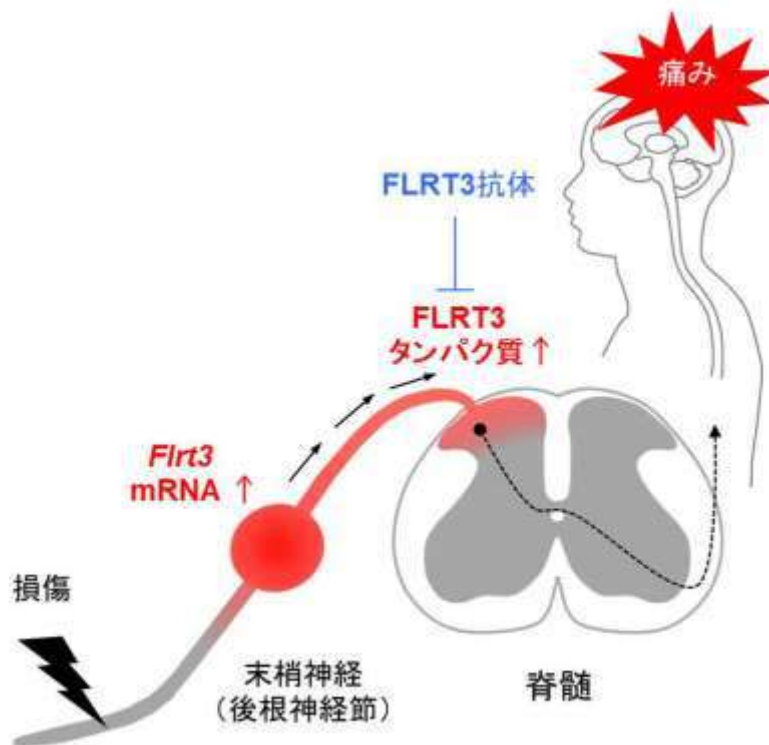


図 1 FLRT3 の増加により痛みが増加する

今回、山下教授らの研究グループは、Unc5B と結合する、他の分子が疼痛の発症に必要である可能性を検討しました。その結果、Unc5B の結合パートナーの一つである FLRT3 タンパク質が、疼痛モデルの末梢神経、および脊髄後角で、発現増加することを見出しました (図 2)。

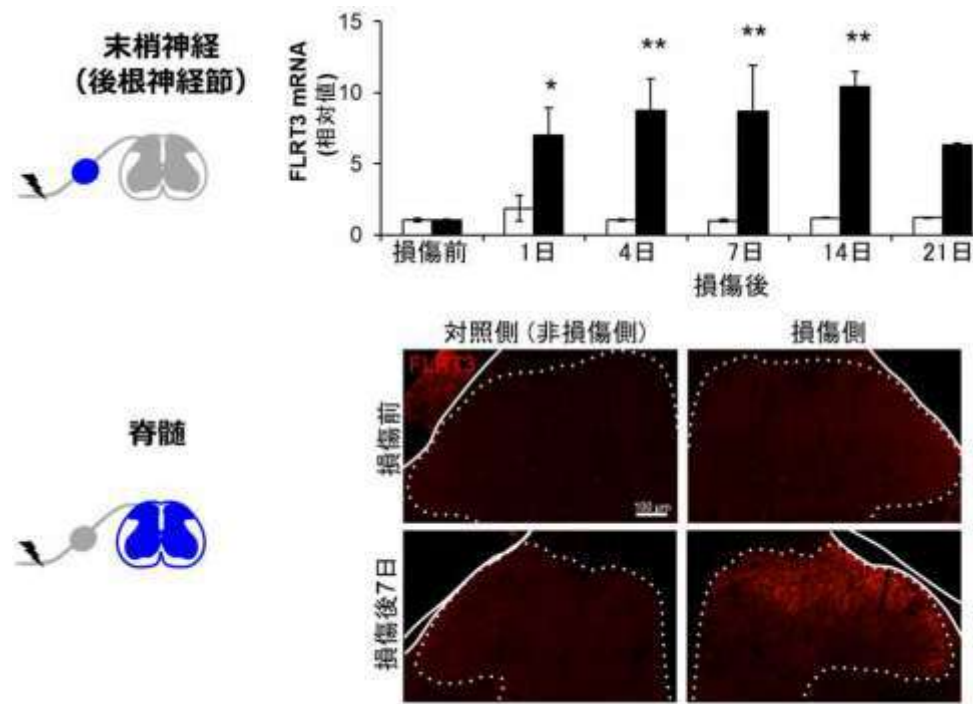


図 2 末梢神経における FLRT3 メッセンジャーRNA(mRNA)の増加と脊髄後角における FLRT3 タンパク質の増加

次に脊髄で増加する FLRT3 が疼痛を引き起こすのかを検証しました。ラットの脊髄髄腔内に FLRT3 を投与すると、通常のラットでは痛みとして認識されないような軽度の刺激でも、痛みを生じ、痛覚過敏の症状が起きました。また、このとき、活性化した神経細胞の数が脊髄後角で増加していました。従って、FLRT3 は神経の異常な活性化を介して痛みを引き起こす物質であることがわかりました。さらに、末梢神経が障害され痛覚過敏の症状があるラット (神経障害性疼痛モデルラット) に、FLRT3 の機能を抑制する抗体の脊髄髄腔内への投与や、FLRT3 の発現を抑える核酸 (shRNA) を末梢神経で発現させることによって、持続的な鎮痛効果が見られました (図 3)。

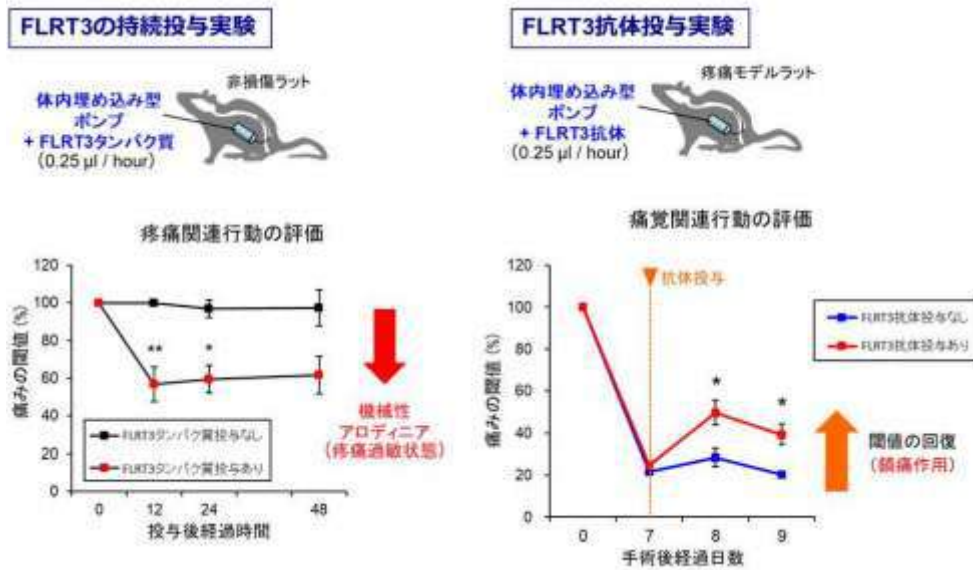


図3 FLRT3 投与による痛みの増幅(左)と FLRT3 機能抑制による鎮痛作用(右)

FLRT3 の機能を抑制する抗体は、FLRT3 と Unc5B 受容体との結合を抑制したことから、脊髄後角で発現が増加した FLRT3 は、痛みを伝える二次痛覚神経に発現する Unc5B 受容体に結合することで、この神経に神経興奮を引き起こし、神経障害性疼痛を発症させることが示唆されました (図4)。

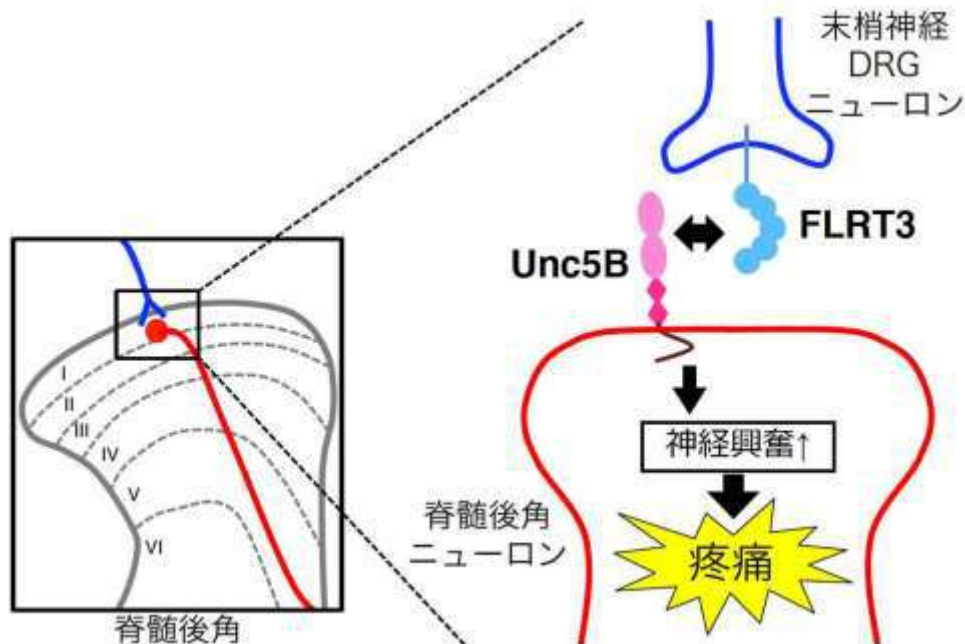


図4 FLRT3 が痛みを増幅するメカニズム

今後、本研究成果により、既存の薬では治療しきれない慢性疼痛に対して、FLRT3 の発現を抑制することで、高い有効性と安全性を両立させた画期的な疼痛治療薬の開発が期待されます。

本研究成果は、米国科学誌「Journal of Neuroscience」に、7月25日（木）に公開されました。

日文新聞发布全文 http://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2019/20190809_1

文：JST 客观日本编辑部翻译整理