



企画部広報課

〒814-0180 福岡市城南区七隈八丁目19番1号

TEL:092-871-6631 FAX:092-864-9415

<http://www.fukuoka-u.ac.jp/>

福岡大学

FUKUOKA UNIVERSITY

PRESS RELEASE

2013年6月18日(火) No.24

送付枚数 12枚(本書含む)

報道関係 各位

報道解禁日時は日本時間の2013年6月21日(金)午前2時です。日時厳守をお願いします。

「神経障害性疼痛」発症の引き金発見 ー 慢性的な激しい痛みを苦しむ患者に希望の光 ー

福岡大学薬学部(高野行夫教授、本多健治助教)の研究グループは、九州大学大学院薬学研究院(野田百美准教授、秋元望〔当時大学院生、現在国立生理学研究所博士〕)らとの共同研究で、糖尿病、末期がん、抗がん剤の副作用などで神経が傷害されると、引き起こされる慢性的な激しい痛み(神経障害性疼痛)の発現に、情報伝達を担うタンパク質のケモカインの一種であるCCL-1(C-C motif ligand-1)が深く関与していることを世界で初めて証明することに成功しました。さらに、CCL-1の中和抗体をあらかじめ投与したマウスや、CCL-1の受容体であるCCR-8の欠損したマウスでは、神経障害性疼痛が抑制されることを確認しました。

この研究成果は、新しい薬の開発につながるものであり、モルヒネでも痛みを抑えることのできない、慢性的に激しい痛みを苦しむ多くの患者さんに対して、明るい希望をもたらすものと期待されます。また、この発見はさらなる疼痛発現メカニズムの解明にもつながり、神経障害性疼痛の予防・治療戦略として大変有益であると期待されるものです。なお、2013年5月24日にカナダ・トロントで開催された「4th International Congress on Neuropathic Pain」で発表され、英国の出版社Nature Publishing Groupから刊行されている「Cell Death and Disease」(セルデスアンドデイズィーズ)電子版で6月20日に公開されます。

詳細は、別紙をご参照ください。

【お問い合わせ先】

- ◆福岡大学薬学部 電話:092-871-6631(代表)
高野行夫教授(内線6657)、本多健治助教(内線6632)
takano@fukuoka-u.ac.jp
- ◆九州大学大学院薬学研究院病理生理学分野
野田百美准教授 電話:092-642-6574
- ◆福岡大学企画部広報課 電話:092-871-6631(代表)
井手加奈(内線:4631)

1. 研究の背景

糖尿病、末期がん、抗がん剤の副作用などで、中枢神経あるいは末梢神経に傷害が起きると、慢性的に激しい痛み（神経障害性疼痛※1）が生じます。この痛みの特徴的な症状の一つであるアロディニア（※2）とは、日常生活で起こる些細な刺激（例えば、服が皮膚に接触する時など）が強い痛みとして感じられるため、患者の quality of life (QOL) が損なわれます。残念ながら、この痛みは、麻薬性鎮痛薬のモルヒネなどの強い鎮痛薬を使用しても抑えることができず、日本や世界中で非常に多くの患者さんが現在でも苦しんでいます（米国では400万人以上との報告がある）。

そこで、米国や日本（九州大学の井上和秀教授らのグループなど）を中心に、多くの研究がなされ、最近ではその仕組みも一部解明されています。

今回私たちは、神経障害性疼痛モデル動物を作製し、痛みの情報伝達を担うタンパク質のケモカイン（※3）の一種である CCL-1 (C-C motif ligand-1)（※4）が関与していることを、行動学的、分子生物学的、電気生理学的手法を用いて、世界で初めて証明することに成功しました。

さらに、CCL-1 の中和抗体をあらかじめ投与すると、神経障害性疼痛が抑えられることもわかりました。また、CCL-1 の特異的な受容体である CCR-8（※5）のノックダウンマウス（受容体のない）でも、痛みは抑制されました。

この研究成果は、これまでにないタイプの神経障害性疼痛の治療薬として、CCL-1 および CCR-8 の抑制力が期待でき、慢性的な激しい痛みで苦しむ多くの患者さんにとって、明るい希望をもたらすものと期待されます。また、CCL-1 および CCR-8 の疼痛への関与を研究していくことが、将来さらに新たな疼痛発現メカニズムの解明につながり、神経障害性疼痛の予防・治療戦略として大変有益であると期待されます。

2. 研究の内容と成果

坐骨神経部分結紮モデルを用いて、CCL-1 とその特異的な受容体である CCR-8 の発現変化、脊髄内での神経細胞およびグリア細胞とサイトカイン発現に対する影響について調べました。また、正常マウスに CCL-1 を髄腔内に投与し、アロディニア発現を調べました。さらに、CCL-1 中和抗体の投与もしくは CCR-8 ノックダウンマウスを用いて、神経損傷後アロディニア発現を調べました。

- 1) 坐骨神経を損傷させたマウスは、脊髄後根神経節および脊髄の CCL-1 mRNA 発現が認められ、CCL-1 の特異的な受容体である CCR-8 の発現が上昇した。
- 2) CCR-8 は、正常マウスの脊髄において主に神経細胞上に存在することが確認された。
- 3) 神経損傷後の脊髄では、CCR-8 が神経細胞上だけでなくミクログリア（※6）およびアストロサイト（※7）上にも存在することが確認された。
- 4) 神経損傷前に CCL-1 中和抗体の投与をした結果、神経損傷によって発現するアロディニアを有意に抑制したが、神経損傷後の CCL-1 中和抗体投与ではアロディニアの発現抑制は観察されなかった。
- 5) CCL-1 を正常なマウスの脊髄腔内に単回投与すると、強いアロディニアの発現が生じた。この CCL-1 によって誘導されるアロディニアは、NMDA 受容体アンタゴニスト MK-801 によって抑制された。
- 6) CCL-1 を脊髄スライス標本に作用させたところ、グルタミン酸の自発性放出促進を示唆する sEPSCs (spontaneous excitatory postsynaptic currents) の頻度が上昇した。
- 7) CCL-1 を髄腔内に投与したところ、NMDA 受容体サブユニット (NR-1 および NR2B) のリン酸化が観察され、脊髄グリア細胞(ミクログリア、アストロサイト)マーカー、またサイトカインである TNF- α 、IL-1 β および IL-6 mRNA の発現が上昇した。

- 8) siRNA を用い、CCR-8 ノックダウンマウスを作製し神経損傷により発現するアロディニアへの影響について調べたところ、アロディニアが抑制された。

3. まとめと今後の展開

CCL-1 が神経障害性疼痛発現に深く関与しているということを証明できました。また、CCL-1 の中和抗体をあらかじめ投与すると、神経障害性疼痛を抑えることができることも分かり、さらに、CCR-8 のノックダウンマウスでも、神経障害性疼痛は抑制されることが分かりました。

この仕組みの解明が、モルヒネでも痛みを抑えることのできない、慢性的な激しい痛みに苦しむ多くの患者さんを開放する新規の薬剤開発に希望を与えるものであり、また、将来さらなる疼痛発現メカニズムの解明の糸口となって、神経障害性疼痛の予防・治療に大変有益であると期待されます。

用語解説：

- ※1 神経障害性疼痛：神経が直接傷害されて引き起こされる慢性疼痛。外傷、糖尿病、帯状疱疹によって引き起こされる。
- ※2 アロディニア：通常では痛みとして感じられない刺激が、痛みとして感じられてしまう症状。
- ※3 ケモカイン：白血球の遊走を引き起こすサイトカインの総称。
- ※4 CCL-1 (C-C motif ligand-1)：別名 I-309 や TCA-3 (T-cell activation gene-3) と呼ばれ、末梢において単球、Th2 細胞の遊走活性を示すケモカインとして知られている。
- ※5 CCR-8：CCL-1 に対する受容体。一般的には T 細胞や単球と言った末梢の細胞に発現していることが報告されている。
- ※6 ミクログリア：中枢において脳内免疫防御を司っており、ニューロンの修復を助けたり、死細胞を貪食し、脳内を清掃したりする役割をもつ。
- ※7 アストロサイト：中枢における細胞外液の恒常性の維持、血液脳関門の形成などに関与している。

「神経障害性疼痛」発症の引き金発見 — 慢性的な激しい痛みに苦しむ患者に希望の光 —

On Line: Cell Death and Disease, 20 June(U.S.A.)

福岡大学薬学部生体機能制御学教室

高野行夫、本多健治

九州大学大学院薬学研究院病理生理学分野

野田百美、秋元 望(現自然科学研究機構 生理学研究所)

自然科学研究機構 生理学研究所 神経シグナル部門

井本 敬二

情報伝達を担うタンパク質のケモカインの一種であるCCL-1 Chemokine (C-C motif)
ligand-1が深く関与していることを世界で初めて証明することに成功しました。

【お問い合わせ先】

福岡大学薬学部 高野行夫 takano@fukuoka-u.ac.jp

福岡大学企画部広報課 電話：092-871-6631(代表) 井手加奈(内線：4631)



福岡大学

Dept. of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sci. Fukuoka University

「神経障害性疼痛」研究の背景

神経損傷（例えば、糖尿病、手術のあと、末期がん、抗がん剤の副作用）



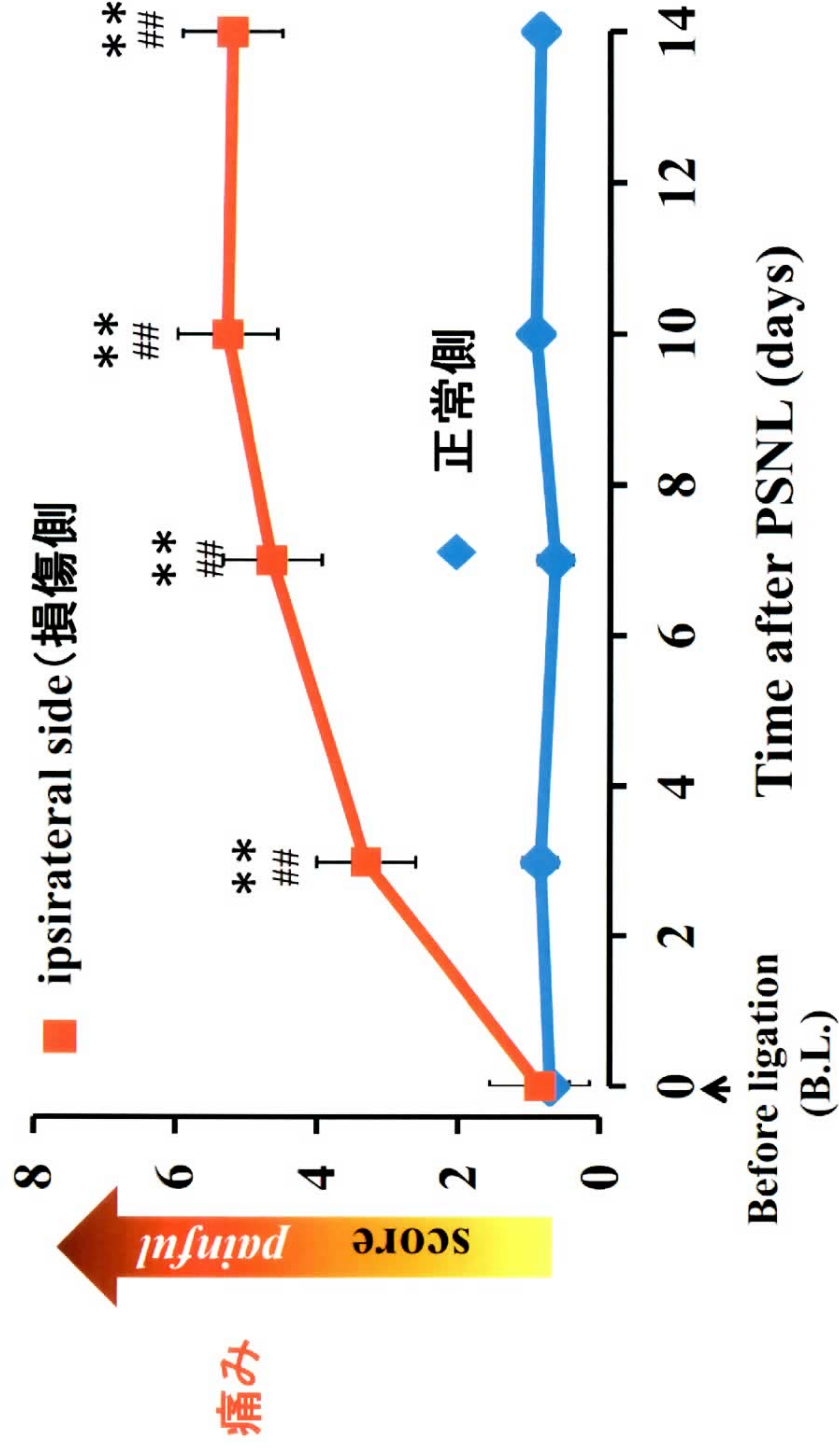
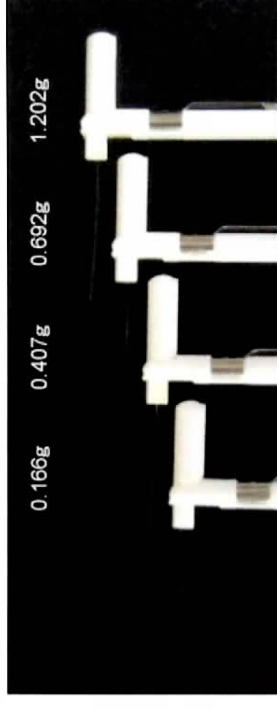
慢性的な激しい痛み（神経障害性疼痛、アロディニア）発現 **Neuropathic pain**

現状: 糖尿病の患者さんの増加や高齢化などで神経障害性疼痛に苦しむ患者さんは増えています。日本や世界中で非常に多くの患者さんが現在でも苦しんでいます（米国では400万人以上の報告がある）。

この痛みは、日常生活で起こる些細な刺激（例えば、服が皮膚に接触する時など）でも強い痛みとして感じられ、患者のquality of life (QOL)が損なわれています。残念ながら、この痛みは、麻薬性鎮痛薬のモルヒネなどの強い鎮痛薬を使用しても抑えることができません。「疼痛の緩和」を目標に研究が進められています。

神経損傷による神経障害痛の発現

坐骨神経部分結紮 (PSNL)でアロディニア
が発現する

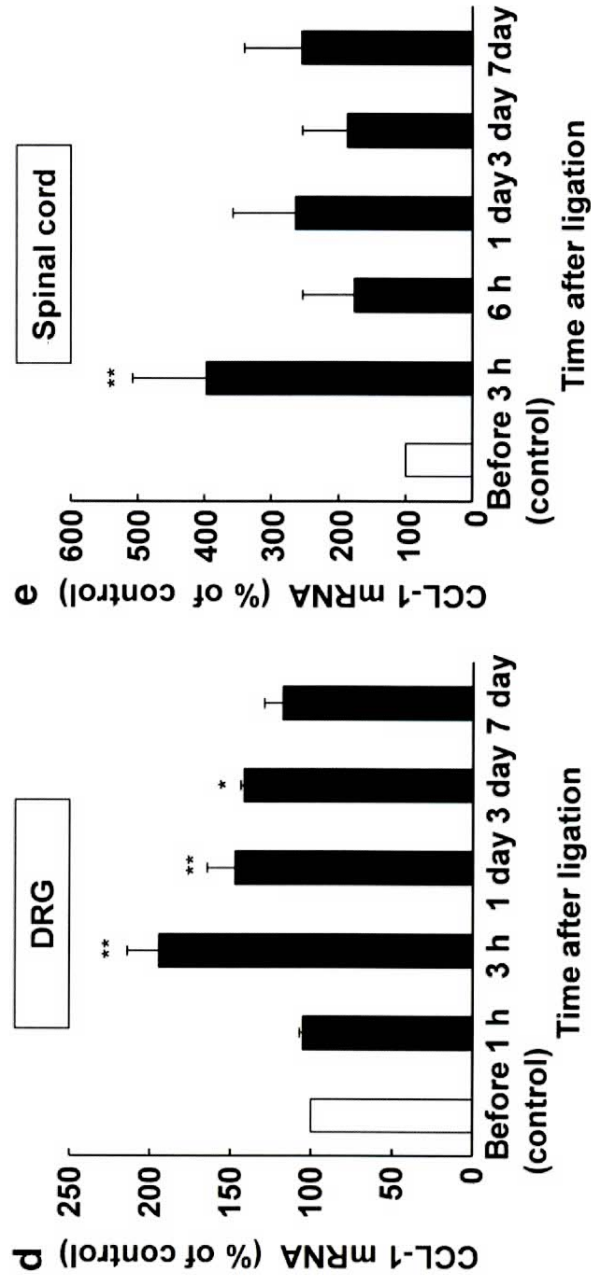
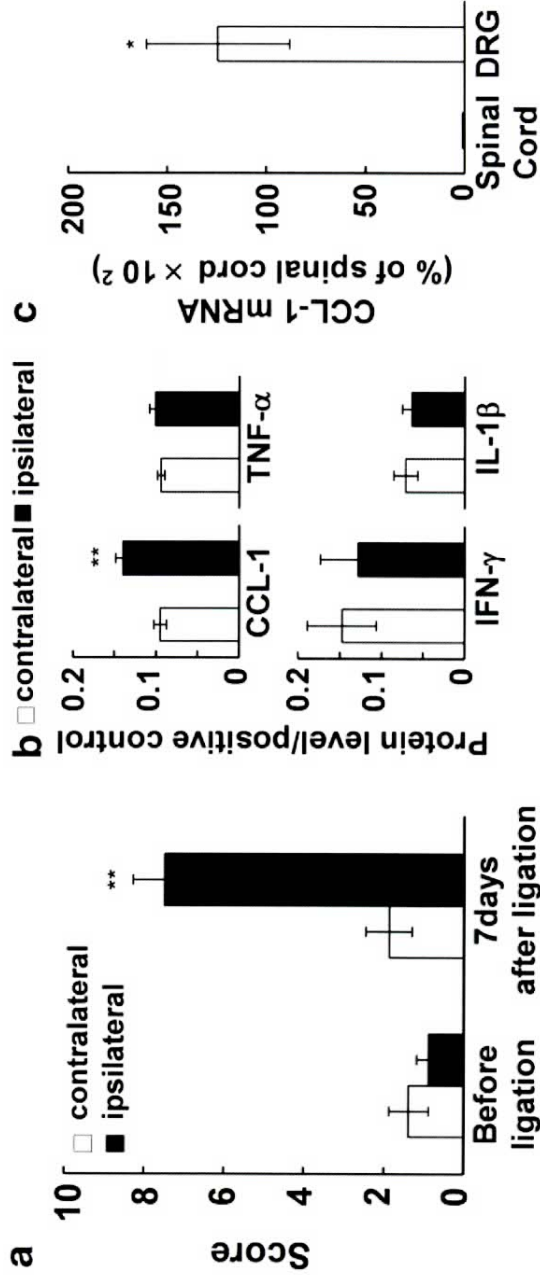


* $p < 0.01$ vs B.L. (0 day)
$p < 0.01$ vs contralateral side

神経損傷すると痛みと共に脊髄でのCCL-1が増加する

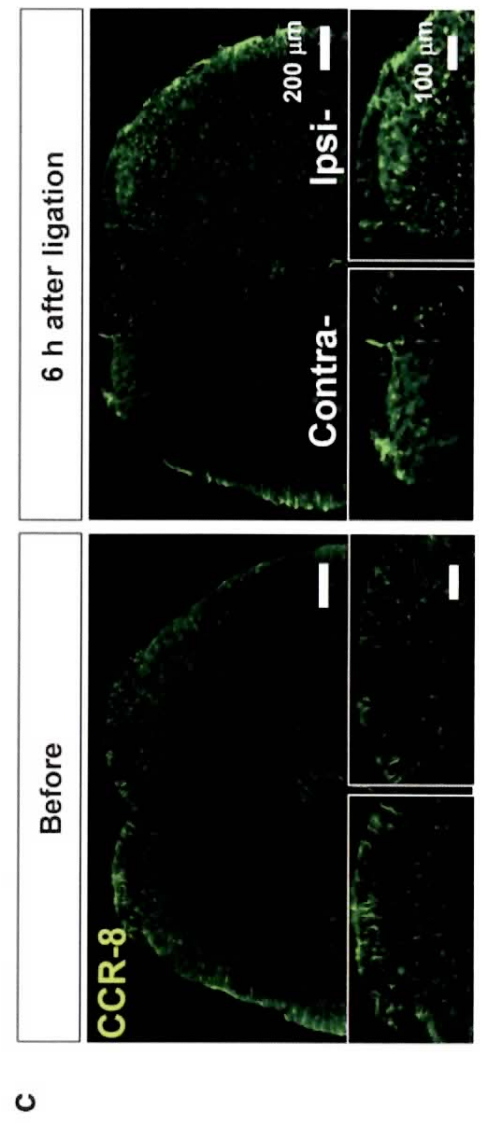
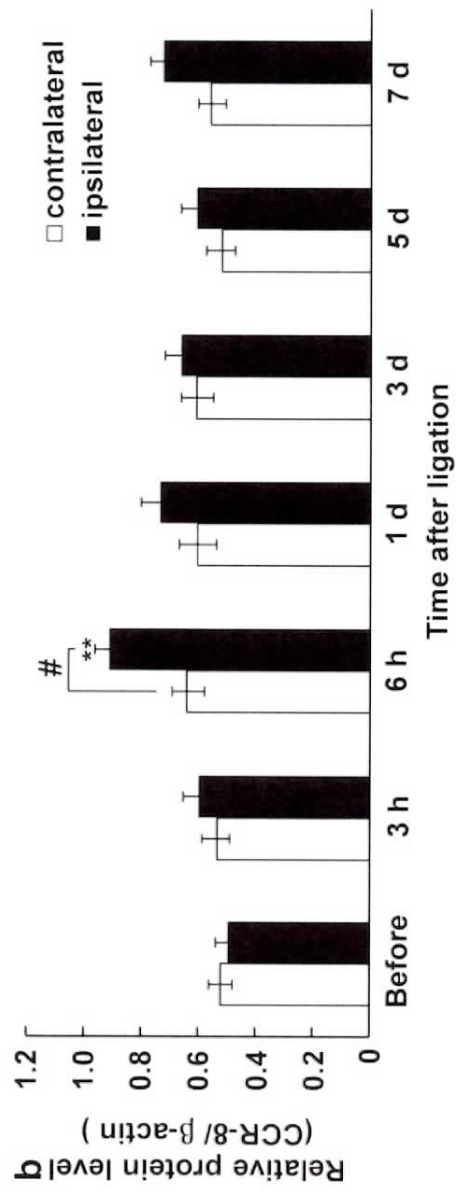
痛み

黒は神経損傷側

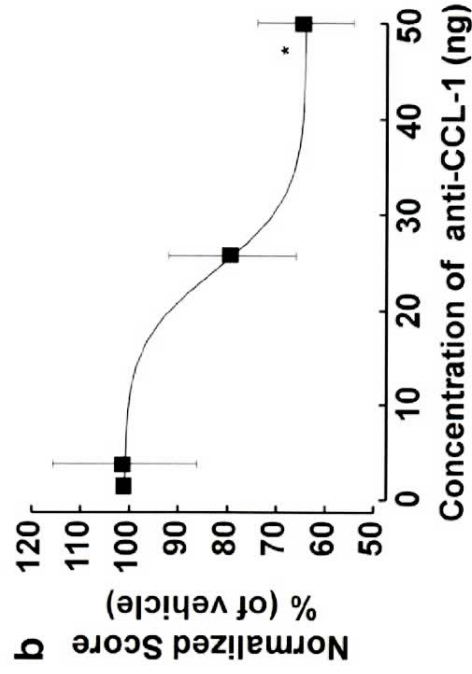
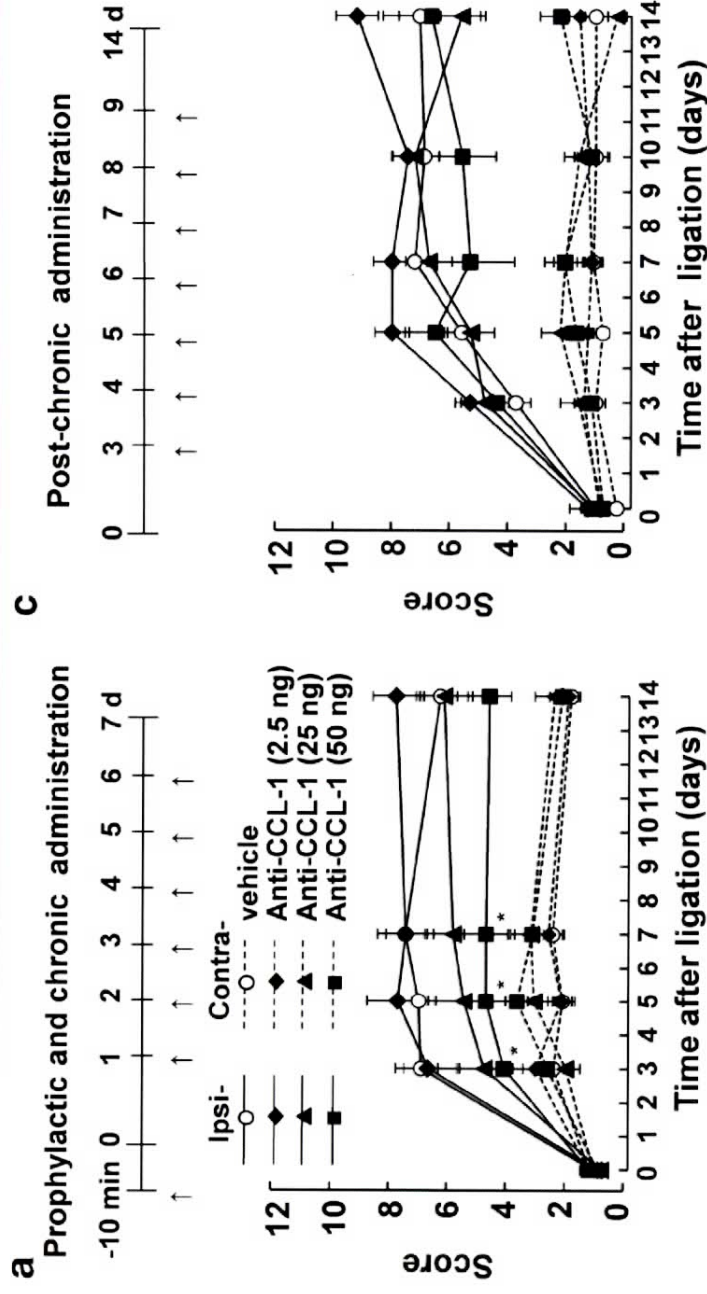


CCL-1

神経損傷によるCCL-1受容体のCCR-8が増加する



あらかじめCCL-1抗体を投与すると神経障害痛は抑えられる



新規発見の概要

坐骨神経部分結紮モデルを用いて、CCL-1とその特異的受容体であるCCR-8の発現変化、脊髄内での神経細胞およびグリア細胞とサイトカイン発現に対する影響について調べました。

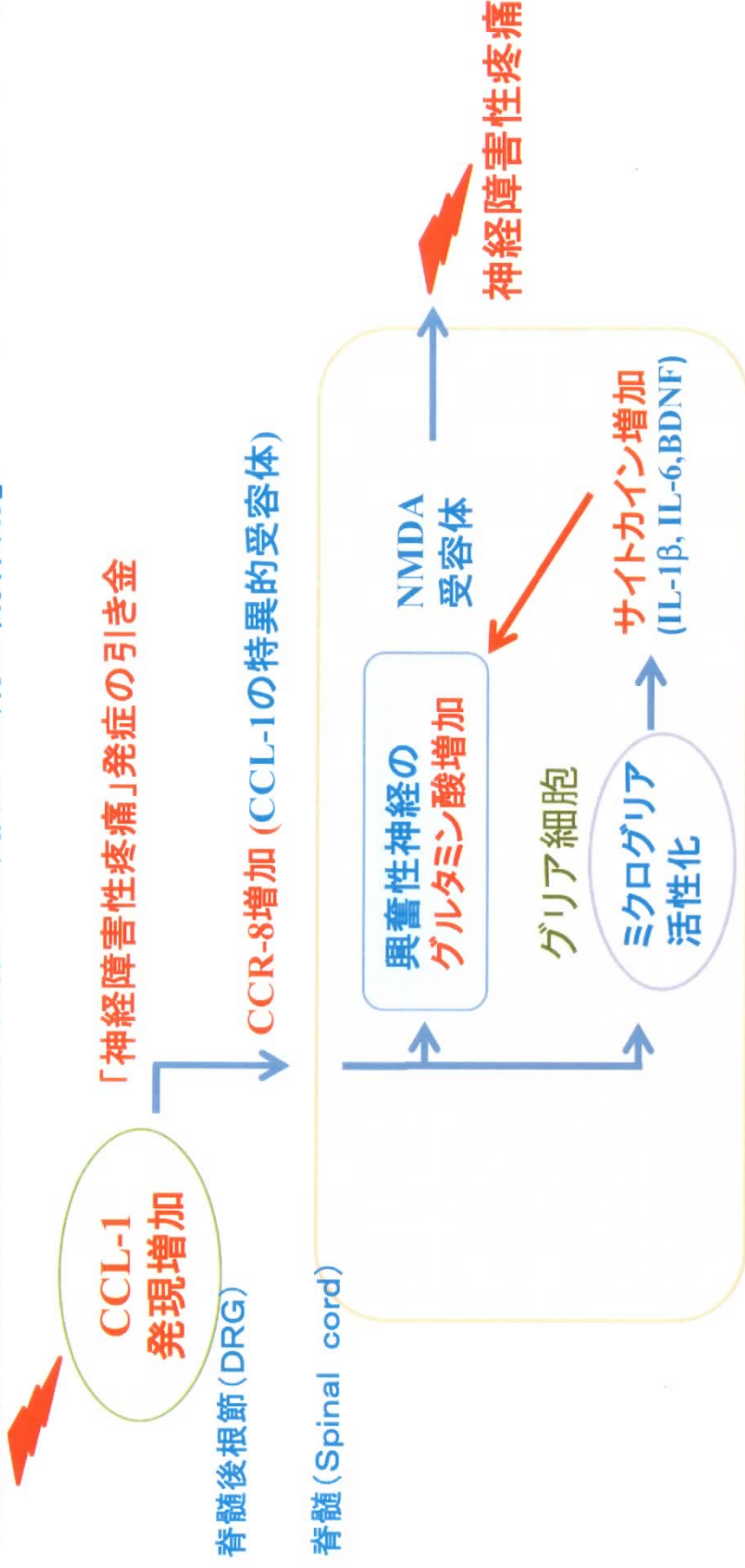
- 1) 坐骨神経を損傷させたマウスは、脊髄後根神経節および脊髄のCCL-1 mRNA発現が認められ、CCL-1の特異的受容体であるCCR-8の発現が上昇した。
- 2) 神経損傷前にCCL-1中和抗体の投与をした結果、神経損傷によって発現するアロディニアを有意に抑制したが、神経損傷後のCCL-1中和抗体投与ではアロディニアの発現抑制は観察されなかった。
- 3) CCL-1を正常なマウスの脊髄腔内に単回投与すると、強いアロディニアの発現が生じた。このCCL-1によって誘導されるアロディニアは、NMDA受容体アンタゴニストMK-801によって抑制された。
- 4) CCL-1を脊髄スライス標本に作用させたところ、グルタミン酸の自発性放出促進を示唆するsEPSCs (spontaneous excitatory postsynaptic currents)の頻度が上昇した。
- 5) CCL-1を髄腔内に投与したところ、NMDA受容体サブユニット(NR-1およびNR2B)のリン酸化が観察され、脊髄グリア細胞(ミクログリア、アストロサイト)マーカー、またサイトカインであるTNF-a、IL-1bおよびIL-6 mRNAの発現が上昇した。

「神経障害性疼痛」発症の引き金発見

— 慢性的な激しい痛みにも苦しむ患者に希望の光 —

神経損傷（例えば、糖尿病、末期がん、抗がん剤の副作用）

Cell Death and Disease(2013)



適応と薬剤開発

- CCL-1やCCR-8の抑制剤の開発
- ミクログリア活性を抑制する薬剤を、あらかじめ投与することにより、神経障害痛を防げる。
(例えば、ミノサイクリン)

今後の展開と臨床的效果

CCL-1が神経障害性疼痛発現に深く関与しているということを証明できました。また、CCL-1の中和抗体をあらかじめ投与すると、神経障害性疼痛を抑えることができることも分かり、さらに、CCR-8のノックダウンマウスでも、神経障害性疼痛は抑制されることが分かりました。

この仕組みの解明が、モルヒネでも痛みを抑えることのできない、慢性的な激しい痛みに苦しむ多くの患者さんを開放する新規の薬剤開発に希望を与えるものであり、また、将来さらなる疼痛発現メカニズムの解明の糸口となって、神経障害性疼痛の予防・治療に大変有益であると期待されます。