



平成 31 年 2 月 5 日

痛みを和らげる新たなメカニズムを発見

～難治性疼痛に対する鎮痛薬として期待～

【本研究成果のポイント】

- ・ 坐骨神経痛、糖尿病、変形性膝関節症、関節リウマチなどの難治性疼痛は、汎用の鎮痛薬が効きにくく、新たな治療薬・治療法の確立が望まれています。
- ・ 核内受容体である REV-ERBs を活性化させることで、難治性疼痛の原因である脊髄アストロサイトの活性化が抑制され、痛みが緩和することを発見しました。
- ・ 本研究成果により、さまざまなタイプの難治性疼痛に対する新たな鎮痛薬の開発が期待されます。

【概要】

広島大学大学院医歯薬保健学研究科の森岡徳光教授らの研究グループは、難治性疼痛モデルマウスと培養細胞を用いて、核内受容体（※1）の一つである REV-ERBs を刺激すると痛みが緩和されることを確認しました。さらにこの効果は脊髄の構成細胞であり、痛みシグナルの促進に参与するアストロサイト（※2）を抑制することが重要であることを証明しました。

現在、坐骨神経痛、糖尿病性疼痛、帯状疱疹後痛などの神経障害性疼痛（※3）や変形性膝関節症、関節リウマチなどの炎症性疼痛はいずれも難治性であり、患者さんの生活の質（Quality of Life: QOL）を低下させる要因となっています。これらの慢性的な痛みは、現在汎用されている鎮痛薬であるロキソニンなどの非ステロイド性鎮痛薬やモルヒネなどの麻薬性鎮痛薬が効きにくく、治療が困難であることから、新たな治療薬・治療法の確立が望まれています。

核内受容体の一つである REV-ERBs について、痛みのコントロールに対する役割は不明でした。同研究グループは、様々なタイプの難治性疼痛モデルマウスを用いて、REV-ERBs 刺激薬が痛みシグナルを緩和する効果を示すことを証明しました。さらに鎮痛メカニズムとしてアストロサイトでの REV-ERBs の働きに着目し、REV-ERBs 刺激薬が脊髄アストロサイトを抑制することで鎮痛効果を発揮していることも発見しました。

従来、単一の痛み誘発物質を標的とする薬剤が鎮痛薬として注目されてきましたが、痛みシグナルの促進には様々な物質が関与するため、その効果は限定的でした。一方で、REV-ERBs 刺激薬は、“痛みシグナル促進の元凶”であるアストロサイトを抑制し、さらにそれらから産生される複数の痛み誘発物質を減少させるため、鎮痛薬として有効性が高く、応用性にも優れているといえます。

REV-ERBs をターゲットにした薬剤は、難治性疼痛に苦しむ多くの患者さんを救う新たな鎮痛薬となることが期待されます。

本研究成果は、平成 31 年 1 月 23 日（日本時間）、米国科学誌「Brain Behavior and Immunity」（オンライン版）に公開されました。

【発表論文】

著者

Norimitsu Morioka*, Keitaro Kodama, Mizuki Tomori, Kanade Yoshikawa, Munenori Saeki, Yoki Nakamura, Fang Fang Zhang, Kazue Hisaoka-Nakashima and Yoshihiro Nakata

* Corresponding author (責任著者)

論文題目

Stimulation of nuclear receptor REV-ERBs suppresses production of pronociceptive molecules in cultured spinal astrocytes and ameliorates mechanical hypersensitivity of inflammatory and neuropathic pain of mice.

掲載雑誌

Brain Behavior and Immunity, 2019, Impact factor=6.306

DOI 番号

10.1016/j.bbi.2019.01.014

【研究の背景】

さまざまな難治性疼痛には現在使用されている鎮痛薬が効きにくいことが知られています。そのため、従来のものとは異なる働きをする薬剤を開発する必要があります。

以前より同研究グループは、脊髄の構成細胞の一つであるアストロサイトが痛みシグナルの促進に重要であることを見出していたことから、その活性を抑制する薬剤が新たな鎮痛薬として有効であると考え、研究を続けてきました。また同研究グループは、脊髄アストロサイトにも REV-ERBs が存在することを確認していました。

そこで本研究では、様々なタイプの難治性疼痛モデルマウスと培養アストロサイトを用いて、REV-ERBs 刺激薬による鎮痛効果とアストロサイトの活性に対する影響を検討しました。

【研究成果の内容】

広島大学大学院医歯薬保健学研究科 森岡徳光教授らの研究グループは、実験的に活性化させた培養アストロサイトからの数種類の痛み誘発物質の産生が、REV-ERBs 刺激薬により抑制されることを明らかにしました。また坐骨神経痛、炎症性疼痛、糖尿病性疼痛、抗がん薬誘発性疼痛を誘発したそれぞれのモデルマウスに対して、REV-ERBs 刺激薬を投与すると痛みが緩和されました (図 1A)。さらに、この鎮痛効果は、脊髄アストロサイトを抑制することで、それらからの痛み誘発物質の産生を抑制することに起因することを発見しました。(図 1B、図 2)。

【今後の展開】

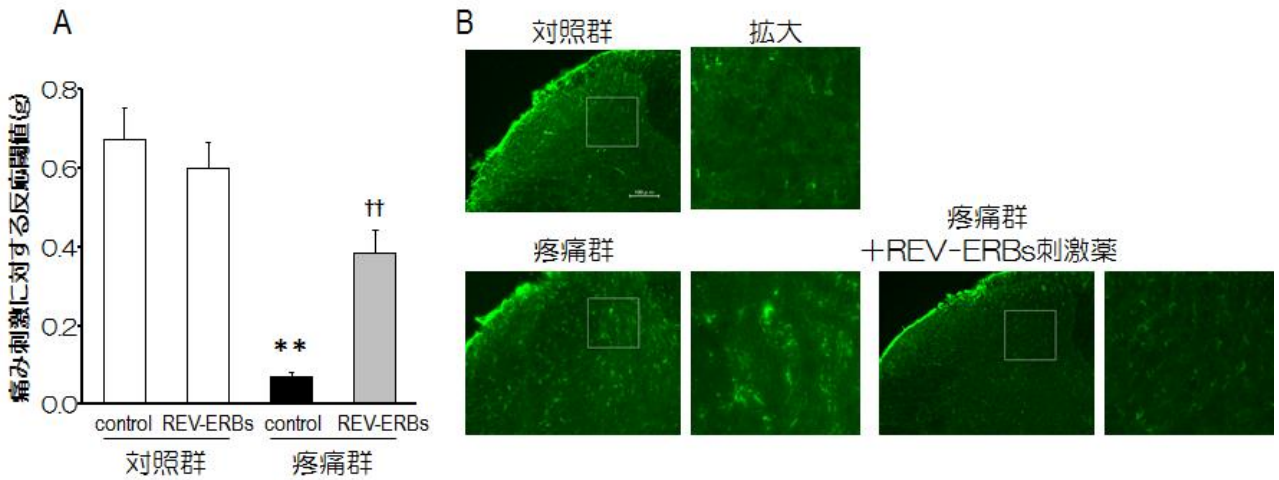
本研究結果から、REV-ERBs 刺激薬が鎮痛薬の新たなターゲットとなることが期待されます。

今後は、高力価かつ安定性に優れた REV-ERBs 刺激薬の開発を進め、臨床応用についても研究を進めていく予定です。

図 1.

A. 神経障害性疼痛時の REV-ERBs 刺激薬投与による鎮痛効果

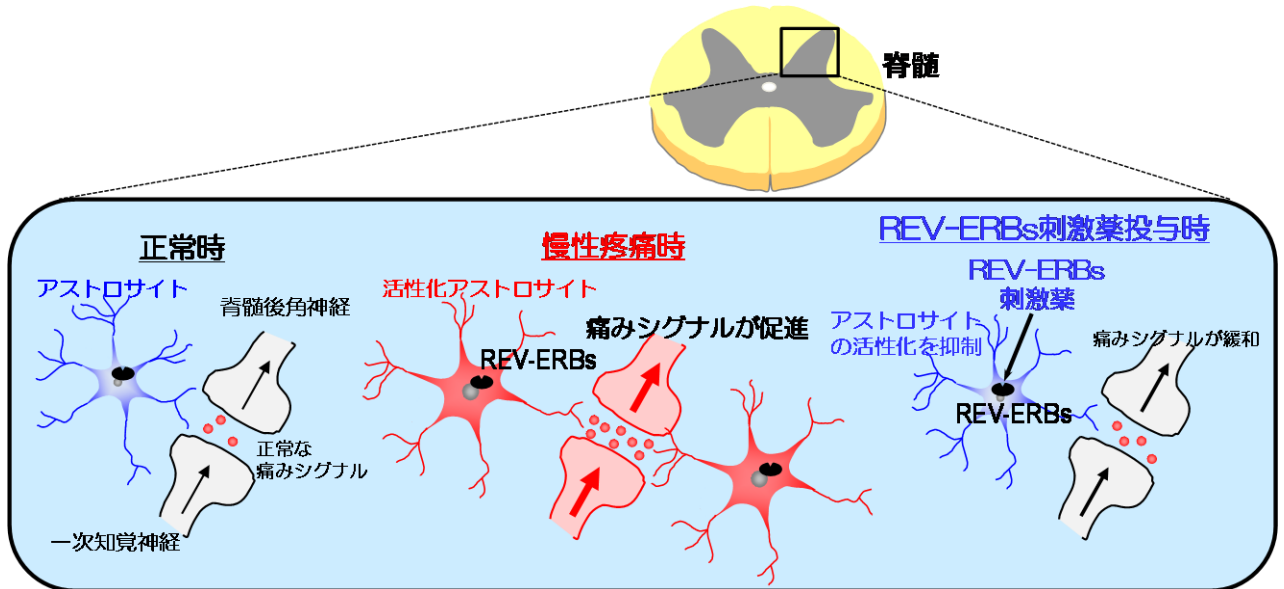
B. 脊髄後角におけるアストロサイト活性化に対する効果



A. 神経損傷後の痛み(疼痛群)は、REV-ERBs 刺激薬を脊髄くも膜下腔内に投与することによって抑制されました(グラフ縦軸が低値を示すほど、痛みが強いことを表す)。

B. 神経損傷後(疼痛群)では、脊髄後角においてアストロサイトが活性化(細胞マーカー(緑で示す)が増加)していますが、REV-ERBs 刺激薬を投与することでこの反応は減弱しました。

図 2. 本研究の概要図



難治性疼痛モデルマウスの脊髄後角では、アストロサイトが活性化しており、痛みシグナルが促進した状態です。REV-ERBs 刺激薬を投与すると、アストロサイトの活性化が抑制されることで、痛みシグナルが緩和されました。

【用語解説】

(※1) 核内受容体

細胞内タンパク質の一つであり、薬剤などが結合することで細胞核内で遺伝子発現などを調節する役割がある。

(※2) アストロサイト

中枢神経系に存在する細胞の一つ。神経細胞の働きや構造を調節する役割を持つ。

(※3) 神経障害性疼痛

ガンや物理的障害による末梢神経及び中枢神経の傷害や、機能的障害による慢性かつ難治性の疼痛疾患の一種。

【お問い合わせ先】

広島大学大学院 医歯薬保健学研究科 薬効解析科学研究室 教授 森岡 徳光（もりおか のりみつ） TEL：082-257-5310 FAX：082-257-5314 E-mail：mnori@hiroshima-u.ac.jp

発信枚数：A4版 4枚（本票含む）