



痛みと情動を繋ぐ分子メカニズム –DAMPsを標的とした新たな創薬研究–

森岡 徳光 大学院医系科学研究科 薬学分野 薬効解析科学 教授

本邦では約2,300万人が何らかの痛みを有しているといわれており、その数は増加の一途をたどっています。この背景には超高齢化により痛みが多様化していることと、それに伴って既存の鎮痛薬（オピオイド、NSAIDs、ギャバペンチノイド）が奏功しない痛みが頻発していることが関係しています。最近の神経生理学的手法の発展に伴い、痛みの伝達機構については詳細に明らかになってきている一方で、痛みが慢性化するメカニズムについては十分明らかにはなっていません。我々の研究室では、PSNLマウス（坐骨神経を部分損傷して作製した神経障害性疼痛モデル）を用いて、痛みの慢性化メカニズムに基づいた新たな鎮痛薬標的分子の探索に取り組んでいます。これまでの成果の一つとして、PSNLマウスの損傷神経や脊髄後角において内因性炎症誘発物質として知られるDAMPs（ダメージ関連分子パターン）の一つであるHMGB1が著しく増加していることを見出し、このHMGB1が痛みの慢性化に関与していることを明らかにしました。現在、HMGB1及びその受容体を標的とした創薬研究を産学連携で展開しています。

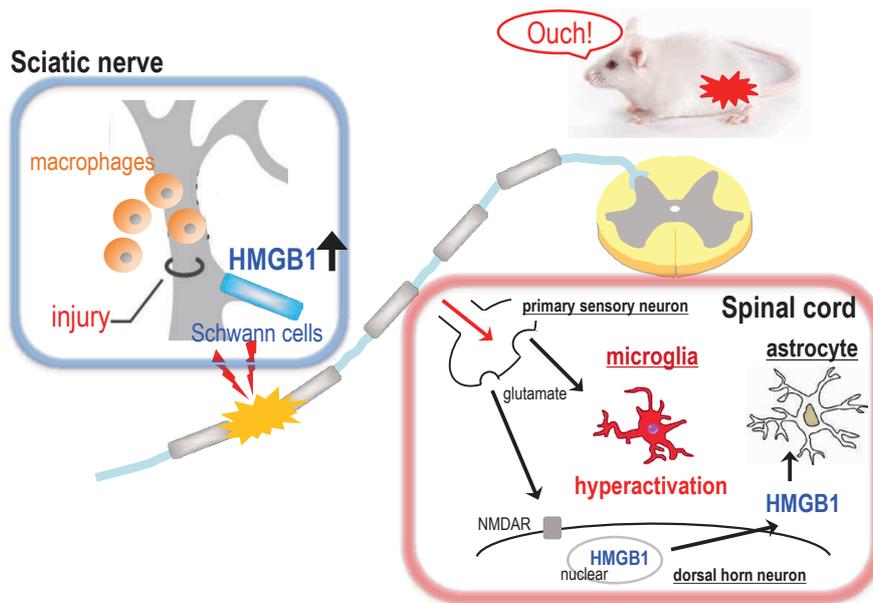


図 神経障害性疼痛モデルマウスにおけるHMGB1による痛み慢性化機序

痛みには感覚だけではなく、不快や嫌悪といった情動的な要素も含まれています。実際に、脳領域での痛みと情動を司る神経ネットワークは密接に繋がっており、慢性疼痛患者は、うつ病などの気分障害を発症しやすいことが知られています。また三環系抗うつ薬などの気分障害治療薬が鎮痛効果を示すことから、感覚系だけではなく情動系にも着目した疼痛研究が重要であり、それらから新たな鎮痛薬標的分子が探索できるのではないかと考えています。我々は、PSNLマウスが示すうつや不安様行動を指標に、痛みと情動異常を繋ぐ脳内の分子メカニズムについても研究を進めています。その成果として、前頭前皮質において持続的な痛みにより脳内炎症細胞のミクログリアが著しく活性化しており、それらを抑制すると情動異常が改善されることを示しました。また持続的な痛みは、脳においてもHMGB1を増加させ、これがミクログリア活性化の一因となっていること、さらにHMGB1の働きを特異的な中和抗体で抑制すると痛みや情動異常が改善することも明らかとなっています。

痛みの創薬研究は基礎・臨床の融合が必要不可欠です。今後は慢性疼痛患者さんの臨床像に即した動物モデルを用いた研究へと展開したいと考えております。ぜひご指導ご助言いただければありがたく存じます。