



激しい痛みが起こる仕組みを解明 ～脳の免疫細胞「ミクログリア」の活性化スイッチを特定～

平成 24 年 4 月 6 日

九州大学大学院薬学研究院薬理学分野の津田誠准教授，井上和秀教授を中心とする研究グループ（*1）は，神経のダメージで発症する慢性的な激しい痛み（神経障害性疼痛）の原因タンパク質として「IRF8」を突き止めました。神経の損傷後，IRF8 は脳・脊髄の免疫細胞と呼ばれる「ミクログリア」だけで劇的に増えており，同細胞の過度な活性化状態をつくりだして激しい痛みを引き起こすことを明らかにしました。この研究成果は，慢性疼痛メカニズムの解明へ向けた大きな前進となり，痛みを緩和する治療薬の開発に応用できることが期待されます。

この研究は，最先端・次世代研究開発支援プログラム（内閣府・（独）日本学術振興会）の支援のもとで行われました。

この研究成果は，米科学誌『Cell Reports（セル・リポーツ）』電子版に 2012 年 4 月 5 日付（東部標準時）で発表されます。

論文名

Takahiro Masuda*, Makoto Tsuda*, Ryohei Yoshinaga, Hidetoshi Tozaki-Saitoh, Keiko Ozato, Tomohiko Tamura, Kazuhide Inoue

IRF8 is a critical transcription factor for transforming microglia into a reactive phenotype

Cell Reports (in press)

(*these authors equally contribute to this work)

研究の背景

がん，糖尿病，帯状疱疹あるいは脳卒中などで神経が障害されると，抗炎症薬やモルヒネなどの鎮痛薬が効きにくい「神経障害性疼痛」という慢性痛が発症し，服が肌に触れただけでも非常に激しい痛みを感じることがあります。しかし，そのメカニズムは不明で，効果的な治療法也没有。そのような中，私たち研究グループでは，脳や脊髄の免疫細胞と呼ばれる「ミクログリア（*2）」が，神経損傷後の脊髄で過度に活性化した状態になり，その激しい痛みを引き起こしていることを明らかにしてきました（Nature 2003; Nature 2005; PNAS 2009; EMBO J 2011）。ミクログリアは，多くの分子が発現することで活動性を高めていきま

すが、そのたくさんの分子がどのように調節されているのか、その仕組みは長らく不明でした。

研究の成果

今回私たちは、神経を損傷させたマウスの脊髄で、様々な分子の発現をコントロールするタンパク質「IRF8 (*3)」がミクログリアだけで劇的に増えることを発見しました。このような機能を有するタンパク質で、ミクログリア特異的なものは、過去に発見例がなく、IRF8 が世界初となります。さらに、IRF8 が発現しないように遺伝子を操作したマウス (IRF8 遺伝子欠損マウス) では、神経損傷後の激しい痛みが緩和され、さらにミクログリア活動を高めて痛みを起こす多くの分子も軒並み減っていました。

したがって、神経の損傷によって IRF8 タンパク質が脊髄のミクログリアで増え、それが痛みを起こす分子を増加させ、神経障害性疼痛を引き起こしてしまうことを明らかにしました (右図)。



研究成果の意義

この研究で私たちが特定した IRF8 は、多くのミクログリア分子をまとめて調節し、激しい痛みを起こすようなミクログリアの過度の活性化状態を導く、いわば‘活性化スイッチ’のような役割をしています。したがって、IRF8 の働きを抑える薬は、ミクログリアの過度の活性化状態を正常化し、慢性痛を緩和できる可能性が期待されます。

神経の損傷後にミクログリア細胞で IRF8 が増えることが慢性疼痛の原因であることを明らかにしました。今後、なぜ IRF8 がミクログリア細胞だけで増えるのか、また IRF8 によって発現する新しい分子はあるのかなどを研究することで、ミクログリアの活性化メカニズムや慢性疼痛の仕組みの全容を明らかにできる可能性があります。ミクログリアはアルツハイマー病やパーキンソン病などの脳疾患でもその重要性が注目されています。IRF8 は脊髄だけでなく、脳においてもミクログリア特異的なので、それら脳疾患の原因究明などにも応用されることが期待できます。

【用語解説】

1. 共同研究グループ

九州大学大学院薬学研究院薬理学： 増田隆博 特任助教，吉永遼平 院生，齊藤秀俊 助教

横浜市立大学医学部免疫学： 田村智彦 教授

米国立小児保健発達研究所： 尾里啓子 セクションヘッド

2. ミクログリア細胞

脳や脊髄に存在する免疫細胞と呼ばれ，中枢神経系を構成する細胞の約5～20%を占める。正常状態で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，神経細胞の障害などにより，過度に活性化すると，炎症性物質（炎症性サイトカインなど）を産生し，神経細胞の機能異常などを引き起こすことが知られている。

3. IRF8

インターフェロン調節因子8（interferon regulatory factor 8，別名 interferon consensus sequence binding protein）。インターフェロン調節因子ファミリーに属する。細胞の核内にあるDNAに結合して，様々な分子の発現を調節している。マクロファージや樹状細胞などに発現し，免疫制御に重要な役割を担っている。しかし，脳や脊髄における役割はわかっていなかった。

お問い合わせ先

九州大学大学院薬学研究院薬理学分野 准教授 津田 誠

電話：092-642-6628

メールアドレス：tsuda@phar.kyushu-u.ac.jp