

## 神経疾患、疼痛制御と電位依存性 Ca チャネル、創薬への展開

**Studying the nature of voltage dependent Ca channels in neurological disease and chronic pain states: pathway leading to novel drug discoveries**

田邊 勉

東京医科歯科大学大学院・認知行動医学系・高次機能薬理学

Tsutomu Tanabe, Department of Pharmacology and Neurobiology, Graduate school of Medicine, Tokyo Medical and Dental University

脳組織においては多種多様な神経細胞がそれぞれ連絡し複雑で絶妙なネットワークを形成している。神経系に特異的に発現する Ca チャネルとしてこれまでに P/Q 型、N 型、R 型 Ca チャネルが見出されており、複数種の Ca チャネルが一つの神経細胞において共存しているのが一般的である。しかしながら個々の神経細胞の種類によって、共存する Ca チャネルのタイプ、発現量比は著しく異なる。Ca チャネルは神経細胞間の情報伝達、そして神経細胞と標的器官との情報伝達に必須の要素として機能している。したがってこれらチャネルの機能異常（活性上昇あるいは低下）が重篤な障害を引き起こすことが容易に想像されるし、ある種の疾患状態においてはチャネル機能の調節が治療につながることを期待される（実際循環系の疾患において L 型 Ca チャネルブロッカー（Ca アンタゴニスト）が治療薬として用いられている）。もし対象となるチャネルそのものの薬物制御が神経系のほかの部位において障害となる場合においては機能的に協調的に働いている他の Ca チャネル活性の調節により治療することが可能である。一方、対象となるチャネルがある生理機能において特異的に働いている場合には、このチャネル活性によって支配される分子群の探索と、その活性制御により、障害を克服することが可能である。以上のような治療戦略を可能にするためには神経系において個々の Ca チャネルがどのような機能的特異性と協調性を有しているのか、そしてどのような分子群の機能調節に関与しているのかを明らかにすることが必須となる。我々はこのために神経系に特異的に発現している上記 3 種の Ca チャネルのノックアウトマウスや遺伝子改変マウスを用いて、個々のチャネルの生理機能の解明、そして種々の疾患状態におけるこれらチャネルの特異性、協調性の解明、さらには DNA チップ解析も含めた遺伝子発現変動の解析を行なっている（ホームページ <http://www.tmd.ac.jp/med/mphm/Yakuri.HTM> 参照）。本講演では、P/Q 型チャネルの遺伝子変異に起因する脊髄小脳失調症 6 型（spinocerebellar ataxia type 6: SCA6）の病態と Ca チャネル機能に関して、さらには本疾患モデルマウス（ヒト型ノックインマウス）の作製とこれまでの解析結果を報告する。一方、慢性疼痛発症の基礎となる痛覚過敏における Ca チャネルの役割に関して、そして神経因性疼痛に伴う痛覚過敏、アロディニアを起こさない変異マウスを用いた新規神経因性疼痛治療薬開発に関しても紹介したい。

プロフィール：1992 年 Yale 大学医学部助教授、95 年同準教授。92～95 年 Howard Hughes 医学研究所、主任研究員兼任。95 年東京医科歯科大学医学部教授、99 年同大学院教授。現在の研究テーマ：①神経疾患モデルマウスの作製と病態の解明。②神経因性疼痛の発症メカニズムの解明と治療。③組織幹細胞の未分化性維持機構、可塑性制御機構。④薬物の知覚・運動系への影響と依存症の分子基盤。