

植田 弘師 (Hiroshi UEDA)

長崎大学生命医科学域 (薬学) 創薬薬理学 (Department of Pharmacology and Therapeutic Innovation, Nagasaki University Institute of Biomedical Sciences)

慢性疼痛動物モデルの開発がなされて以来 30 年弱の間多くの重要な研究がなされてきた。これらは慢性疼痛の持つ可塑的メカニズムが末梢知覚神経から脊髄に至る神経回路再構築として理解されるようになった。脊髄疼痛伝達に關与する生理活性物質やその受容体、イオンチャネルに加えて、脊髄内におけるサイトカインやケモカイン等に媒介される神経-グリア細胞相関などの可塑的変調が主なものであり、關連する慢性疼痛制御も検証されてきた。こうした研究の比較的早い時期に我々は「脂質メディエーターであるリゾホスファチジン酸 (LPA) の受容体 LPA1 シグナルが神経障害性疼痛の初発機構である」事を示す研究報告を行った (Nature Med, 2004)。この研究では、LPA1 シグナルによる知覚神経の脱髓が触覚神経と痛み神経の情報混線を惹起し、慢性疼痛の特徴であるアロディニアを誘発し、一方で同シグナルが後根神経節におけるカルシウムチャネルサブユニット $Ca_v\alpha 2\delta 1$ 発現上昇を惹起し疼痛過敏応答を誘発させることを明らかにしている。因みに、この $Ca_v\alpha 2\delta 1$ は慢性疼痛治療の第 1 選択薬プレガバリンの分子標的とされているものである。神経障害による脊髄後角における LPA 産生についても、質量分析や質量顕微鏡解析などから明らかにしてきた。詳細な解析から、神経損傷にもとづく非生理的な複数の知覚神経興奮の収束が脊髄後角神経において、LPA の前駆体であるリゾホスファチジルコリン (LPC) の十分量の産生を招き、細胞外に放出されることにより、LPA に代謝される。この LPA はミクログリア由来のサイトカインを介して改めて神経における LPC 産生を誘発し、結果として LPA 産生の自己増幅機構が証明された。この LPA は一方で後根に働き脱髓を介する疼痛入力増強を示し、他方で脊髄内におけるアストロサイト由来のケモカインを介した疼痛過敏につながるという証拠も得ている。数週間におよぶ LPA 産生確認を基礎に、慢性疼痛形成後から LPA1 拮抗薬を連続投与したとき、疼痛閾値が正常レベルにまで回復するばかりでは無く投与中止後も持続することが明らかとなった。こうした事実から、我々は「LPA は痛みメモリー機構の責任分子である」ことを提唱している。慢性疼痛における LPA 機構の関与は、化学療法剤による中毒性、糖尿病性の末梢性神経障害性疼痛や、脳卒中後中枢性神経障害性疼痛においても等しく明らかにしている。

先述のように痛みには感覚性に加えて情動性の性質も含まれることが知られてきたが、その代表的な慢性疼痛として線維筋痛症 (FM) が注目されている。我々は様々な同モデル動物の開発を報告し、最近では心理的ストレスによる Empathy (共感) 性のマウスモデルの開発に成功した。このモデルでは FM 患者に見られる病態生理的 (全身性、慢性、女性優位) や治療薬理的 (オピオイド・NSAIDs に対する無効性、抗てんかん・抗うつ薬有効性) 性質を示すことを明らかにした。興味あるのは、LPA1 受容体遺伝子欠損 (LPA1-KO) マウスで完全に消失すること、いったん形成された慢性疼痛は LPA1 拮抗薬の連続投与で完治することにある。興味ある事実は、この痛みはモルヒネで抑制されないばかりか、 μ オピオイド受容体遺伝子欠損マウスでも同様に疼痛過敏は観察され、LPA1-KO マウスで疼痛が解消されてもモルヒネ鎮痛は消失したままであるという事実である。つまり、LPA1 を介する疼痛メモリー機構と内在性オピオイド鎮痛機構消失は独立していることが示されたことになる。

近年では、神経障害性疼痛患者の脊髄液中に LPA 分子が疼痛強度に対応して産生上昇が観察されることが報告され、LPA シグナルを介する慢性疼痛機構が臨床的にも検証されつつある。LPA 受容体機構の発見以来様々な形で慢性疼痛制圧に向けた病態機構解明と創薬研究を行ってきているが、これに加えて内在性オピオイド鎮痛機構消失を制御する創薬研究も新たな課題となってきた。慢性疼痛を制御する薬学研究成果が世界の痛み患者の苦痛緩和に貢献できることを強く願い、引き続き研究に精進して行きたいと願っている。