

痛み病態の統合的分子理解とオピオイドによる細胞制御機構

星薬科大学 薬品毒性学教室

准教授 成田 年

近年、様々な孤発性難治疾患の発現メカニズムとしてゲノムに書かれた遺伝情報が変更することなく、個体発生や細胞分化の過程において遺伝子発現が制御される、いわゆる「エピジェネティクス」現象が注目されるようになってきている。エピジェネティクスの機構として DNA メチル化やヒストン修飾等が挙げられ、これらの変化は遺伝子機能に長期的な影響を与え、細胞を正常な（健全な）状態に維持することを困難とする。これまでに慢性疼痛におけるエピジェネティクス制御に関する研究報告はほとんどないが、痛みによる「感作」がその治療の困難さの原因であるのならば、エピジェネティクス修飾による細胞の長期的基質変化が慢性疼痛の発現に寄与する可能性は極めて高いと考えられる。本講義では、われわれの最新の研究成果を基に、痛みによる中枢のエピジェネティクス変化という視点から痛み病態の統合的分子理解を試みる。こうした新しい基礎研究のアプローチは、これまでのように単発的な特定の標的分子に絞ったエンドポイントアッセイとは異なり、慢性疼痛発現の本質を理解するための大きな手がかりを見いだすきっかけになることはまちがいない。

生命の設計図であるゲノムからは蛋白質が作られる。蛋白質の数は、ヒトでは約 35,000 に上る。生物が適切に働くためには、数万個の蛋白質が、適切なときに、適切な場所で、適切な量で存在していなければならない。ゲノムからの蛋白質の発現は一連の遺伝子発現システムにより制御されている。その最も重要な工程は、ゲノム DNA から mRNA を合成する転写反応である。転写のプロセスにおいて、それぞれの遺伝子転写の基本的スケジュールや量の決定に関わっているのが転写因子 (transcription factor) である。転写因子は、直接 DNA に結合したり、あるいは DNA 結合性転写因子に結合することで間接的に DNA に結合する。転写因子をコードする遺伝子はヒトゲノム中に約 1850 個存在するといわれており、これは遺伝子の総数の 6% にあたる。その他、転写に影響を与えるものとして、クロマチン構造がある。真核生物の核内で、DNA はヒストン蛋白質と結合してクロマチンを形成している。クロマチン構造変換には少なくとも 3 つのクラスの因子、すなわちヒストン修飾酵素、ATP 依存性のクロマチンリモデリング因子、そしてヒストンシャペロンが関与している。

一方、全遺伝子の発現情報を一度に調べることのできる技術として DNA チップ・DNA マイクロアレイが挙げられる。単一遺伝子の異常による単因子性疾患については、現在までに多くの原因遺伝子が同定されているが、多数の遺伝子異常と環境因子が複雑に絡み合う、がん、精

神疾患、アレルギー疾患、心臓疾患、生活習慣病などの多因子疾患では、1つの遺伝子に注目しては解明できない。慢性疼痛に関しても同様で、痛みが発現のきっかけから、その後の応答が複雑に修飾され、特に神経障害性疼痛のような難治化しやすい症例では、患部が治癒しても複雑な修飾の影響からか、痛みが残存、増幅するケースが多い。こうした多因子性疾患関連遺伝子の同定およびその解明には、まずゲノムレベルで網羅的に遺伝子発現情報を解析するという遺伝子発現プロファイルを行う必要がある。

DNA チップあるいは DNA マイクロアレイは、ゲノムスケールですべての遺伝子の発現情報を同時に知るといえる、いわゆるトランスクリプトーム解析を可能とした。DNA チップあるいは DNA マイクロアレイの基本的な原理は、ハイブリダイゼーション法による核酸の検出に基づいており、それをマイクロ化したものである。われわれは、こうした技術に基づき、約 39,000 の遺伝子群から、神経障害性疼痛時に変化する遺伝子群を DNA マイクロアレイ法に従って、検討した。その結果、坐骨神経結紮マウスの結紮側の脊髄において、対照マウスから得られたサンプルと比較して、グリア細胞依存性のサイトカインやケモカインの発現上昇が顕著であることを見いだした。特筆すべき点は、最大変化を示したある種の C-C ケモカインは、今までの研究ではその変動が全く明らかにされていなかった分子種であり、その発現増大比率は他を圧倒していた。

そこで、こうした脊髄で修飾されるエピジェネティックな変化に関与する因子が、発痛に寄与しているか否かを確認する目的で、C-C ケモカインを髄腔内投与し、疼痛閾値の変化について検討した。その結果、対照群と比較して C-C ケモカイン髄腔内処置群において、明らかな疼痛閾値の低下が認められた。また、その際の上位中枢の活性変化を fMRI により痛みの可視化を試みたところ、末梢からの上行性疼痛伝達経路における主要な脳部位である帯状回、一次体性感覚野、視床において著明な活性化が認められた。

「痛みの研究」は、ここ 10 年で高度に発展してきたが、これからのこの分野の更なる発展のためには、「痛み」の統合的分子理解が一層重要となってくる。エピジェネティクスの理解は、多様な生命現象とその異常としての疾患メカニズムの本質的な理解を可能にするものであり、まさに痛みの病態を分子レベルで理解するためには必要不可欠なものとなるであろう。

略 歴

成田 年 (なりた みのる)

E-mail: narita@hoshi.ac.jp

1993年3月 星薬科大学大学院薬学研究科博士課程修了、薬理学教室、薬学博士取得

1993年4月

～1994年6月 University of Mississippi Medical Center (Jackson MS, USA), Dept. of Pharmacology & Toxicology, Postdoctoral fellow

1994年7月

～1994年7月 Medical College of Wisconsin (Milwaukee, WI, USA), Dept. of Anesthesiology, Assistant Professor

1999年7月 星薬科大学、薬品毒性学教室、講師

2003年4月 星薬科大学、薬品毒性学教室、助教授/准教授

-現在-

星薬科大学、薬品毒性学教室、准教授として常勤

- 兼任
1. 順天堂大学医学部附属病院、麻酔科学・ペインクリニック講座客員准教授
 2. 富山大医学部、麻酔科学講座、非常勤講師
 3. 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科、脳神経制御学講座、非常勤講師
 4. 長崎大学大学院医歯薬総合研究科、展開医療科学講座、精神神経学教室、非常勤講師
 5. 群馬大学大学院医学系研究科、麻酔神経科学分野、非常勤講師
 6. 東京大学大学院薬学系研究科、薬品作用学教室、非常勤講師
 7. 国際医療福祉大学薬学部、非常勤教員
 8. ウィスコンシン医科大学、麻酔科、客員教授

科学学会会員歴

国際麻薬研究協議会 (INRC) アジア・オセアニア諸国代表理事

日本緩和医療薬学会理事・事務局長・編集委員長

日本薬理学会評議員

日本精神神経薬理学会評議員・編集委員

日本アルコール薬物医学会評議員

日本薬剤師会専門薬剤師認定制度委員会がん専門薬剤師部門委員
オピオイドペプチドシンポジウム世話人

神経行動薬理若手研究者の集い世話人

- ・ Society for Neuroscience (北米神経科学会)
- ・ 日本神経科学会会員、ペインクリニック学会会員
- ・ 日本毒科学会会員、日本薬学会会員、炎症・再生医療学会会員

研究業績

論文等執筆総数 (総説および著書を含む) : 317 編 (2009 年 8 月現在)

内訳:

科学学会誌掲載論文 (原著) 全 215 編

総説論文一覧 全 82 編

著書本一覧 全 19 編

雑誌等掲載 全 1 編

学会発表 500 回以上

賞罰

2002 年 星薬科大学大谷賞

2002 年 日本神経精神薬理学会学術賞

2003 年 The 1st Pfizer Science and Research Symposium Award.

2006 年 国際アルコール医学会 Travel Award

研究内容

脳内報酬系の多次元解析

オピオイド受容体を介した細胞内情報伝達機構の解明

疼痛発現に関与する神経ネットワークの解析

情動発現と脳高次機能解析

神経変性疾患と神経再