

インターロイキン-31 に着目した神経障害性疼痛の慢性化機構の解明

宮岸寛子

日本大学薬学部 薬理学研究室

【目的】

神経障害性疼痛は、通常では痛みを引き起こさない非侵害刺激（接触や軽度の圧迫、非侵害的な温冷刺激）で痛みが生じる病態（アロディニア）が慢性化する難治性の疾患である。脊髄損傷、末期がん、糖尿病、帯状疱疹などで発症するため、わが国では数百万人規模の患者が存在すると推測されている（神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン）。既存の治療薬では、その効果が限定されており、現在もなおアンメットメディカルニーズの高い疾患である。そのため、新たな病態メカニズムの解明に基づく治療法の開発が待ち望まれている。

神経障害性疼痛の慢性化には、末梢からの痛みの情報を修飾して中枢に伝える脊髄後角が、主要な役割を演じていると考えられている。近年、様々なサイトカイン産生能を有する「ヘルパーT細胞（Th細胞）の脊髄後角への浸潤が神経の過敏化に関与する」との病因論が注目されている。これまでに、申請者は、Th細胞が産生するサイトカインの1つであるinterleukin-31（IL-31）に着目した研究を行い、IL-31およびIL-31受容体がモルヒネの誘発する痒みに関与することを報告している[1]。「痒み」と「痛み」は、それぞれ独自の神経回路を持つものの、ともにC繊維を介して大脳皮質へ入力されるなど解剖学的に共通点が多く、また、アストロサイトの活性化により「痒み」や「痛み」が悪化するなど病態生理学的にも類似している。国内外の研究者により、アトピー性皮膚炎などの「痒み」におけるIL-31の役割は検証されているものの、「痛み」におけるIL-31の役割については不明である。

そこで、本研究では、神経障害性疼痛の病態形成メカニズムを明らかにするために、痛みの慢性化にはIL-31およびIL-31受容体に関与するの否かを明らかにすることを目的とした。

【結果・考察】

ICRマウスを用いて右後肢坐骨神経を半周結紮（ligation）することで、神経障害性疼痛モデルマウスを作製した。コントロールマウスは、右後肢坐骨神経を結紮せず、露出手術（sham）のみを行った。触刺激に対するアロディニア反応は、ligation前、およびligation 1、7、14、21日後に評価し、無拘束状態のマウスの足底にvon Frey式フィラメントを当て、逃避反応を示した触刺激の閾値を測定した。神経障害性疼痛モデルマウスでは、ligation 1、7、14、21日後において右後肢で触刺激の閾値が低下し、アロディニア反応が認められた（Fig. 1A）。一方、コントロールマウス（shamマウス）の右後肢では触刺激の閾値は低下しなかった（Fig. 1A）。左後肢においては、神経障害性疼痛モデルマウスおよびshamマウスともに、触刺激の閾値の低下は認められなかった（Fig. 1B）。次に、運動協調性の評価をRota-

rod法を用いて検討した。Ligation 20日後に、回転棒（ロッド）を8rpmの速度で5分間回転させマウスが落下するまでの時間（落下潜時）を測定したところ、神経障害性疼痛モデルマウスとshamマウスの落下潜時に差は認められず、神経障害性疼痛モデルマウスにおいて、顕著な運動協調性の障害は認められなかった。

Ligation 21日後にアロディニア反応を測定したのち、脊髄を摘出しRNA抽出後、IL-31およびIL-31受容体mRNAの発現をreal-time PCR法により検討した。IL-31のmRNAは神経障害性疼痛モデルマウス、shamマウスの脊髄共に検出されなかった。一方、IL-31受容体のmRNAは、神経障害性疼痛モデルマウスの脊髄においてshamマウスと比較して発現量が上昇した。

最後に、Ligation 21日後の脊髄を用いて、RNA seqを行い網羅的に解析した。その結果、17855遺伝子が検出され、神経障害性疼痛モデルマウスの脊髄において、shamマウスと比較して226遺伝子の発現が有意に上昇し、19遺伝子が有意に減少した。Gene Ontology(GO)解析により、発現変動遺伝子に付与されているGO term数は637となった。このRNA seqにより見出した発現変動遺伝子について、今後、詳細に検討する予定である。

本研究では、神経障害性疼痛モデルマウスの脊髄において、IL-31受容体の発現が上昇していることが明らかとなった。Ligation 21日後のマウス脊髄においてIL-31受容体の発現量が上昇したことより、脊髄以外の他の部位で産生されたIL-31が、IL-31受容体に結合し、神経障害性疼痛に関与する可能性が考えられる。本研究の結果より、神経障害性疼痛の慢性化機構に、IL-31受容体の発現上昇が関与する可能性が示された。

謝辞：本研究は令和2年度日本大学薬学部研究推進助成金の支援により行われた。

【参考文献】

[1] Tsuji M, Arai I, Miyagawa K, Miyagishi H, Saito A, Takeda K, Takeda H, Akiyama N, Saito S. Involvement of interleukin-31 receptor A in morphine-induced itching and nociception in mice. *Eur J Pain*. 2019;23:378-388.

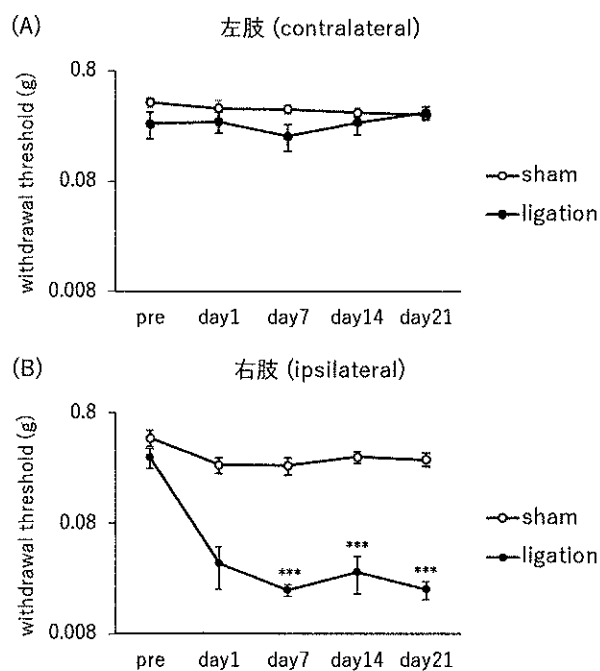


Fig. 1 疼痛閾値の経時変化