

# Mas 関連 G タンパク質共役型受容体を標的とした神経障害性疼痛の病態解明

宮岸 寛子

日本大学薬学部 薬理学研究室

## 【研究目的】

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で痛みが生じる病態（アロディニア）が慢性化する疾患である。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が、既存の治療薬ではその治療効果は限定されており、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。

申請者は、これまでの検討により神経障害性疼痛モデルマウス病態維持期の脊髄において、Mas 関連 G タンパク質共役型受容体（Mrgpr）の 1 つである MrgprA3 の遺伝子発現が増加することを見出している。一次感覚ニューロンに存在する MrgprA3 は、痒みや痛みの伝達に関与することが報告されているものの、脊髄に存在する MrgprA3 の役割については不明な点が多い。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、痛みの発症や慢性化には MrgprA3 が関与するのか否かを明らかにすることを目的とした。

## 【研究結果および研究経過】

本研究では、ICR マウスを用いて右後肢坐骨神経の部分結紮（partial sciatic nerve ligation, PSNL）を行うことで、神経障害性疼痛モデルマウスを作製した。対照群としては、同様に坐骨神経を露出させるのみで結紮を行わない sham 手術を施したマウスを用いた。行動学的評価として、von Frey フィラメントを用いた機械的刺激によるアロディニア反応の測定を行った。測定は、手術前および術後 3、7、14、21 日目に無拘束状態のマウスの右

後肢足底に対してフィラメントを当て、逃避反応を示す最小刺激強度を閾値として記録した。その結果、神経障害性疼痛モデルマウスでは、術後すべての評価日において右後肢の触刺激閾値が有意に低下し、アロディニア反応が明確に観察された。一方、sham マウスにおいては、右後肢の触刺激閾値に有意な変化は認められず、また両群において左後肢の閾値は一定であった。

さらに、熱刺激に対する痛覚過敏を評価するため、Hot Plate 法を用いた試験を実施した。術後7日目に、55°Cに設定した加熱プレート上にマウスを載せ、後肢をなめる、ジャンプするなどの逃避行動を示すまでの潜時を測定した。その結果、神経障害性疼痛モデルマウスでは、sham マウスと比較して有意に短い逃避潜時を示し、熱刺激に対する過敏反応が生じていることが確認された。

次に、アロディニア反応の評価後に脊髄を摘出し、RNA を抽出した後、MrgprA3 の mRNA 発現量を real-time PCR 法により定量した。その結果、神経障害性疼痛モデルマウスでは術後7日目に MrgprA3 の発現量が sham 群と比較して上昇傾向を示した。なお、現時点では MrgprA3 を発現する細胞種の同定には至っておらず、今後の研究課題として継続して検討する必要がある。

最後に、新たな治療アプローチとして、抗酸化物質 N-アセチルシステイン (NAC) を組み合わせたナノキャリアを用いた経鼻投与製剤の効果を検討した。本剤を経鼻投与した結果、神経障害性疼痛モデルマウスの脊髄後角におけるミクログリアの異常活性化が有意に抑制され、それに伴い疼痛行動も軽減した。

#### 【本研究の今後の発展性，期待される点】

本研究では、神経障害性疼痛モデルマウスの病態初期における脊髄で、MrgprA3 の発現が上昇していることを明らかにした。この知見は、MrgprA3 が神経障害性疼痛の発症に関与する可能性を示唆しており、新たな分子標的としての意義を有すると考えられる。さら

に、経鼻送達可能なナノキャリアと抗酸化物質 NAC を組み合わせた経鼻製剤により、神経障害性疼痛の行動学的症状および脊髄ミクログリア活性化を抑制できることを示し、非侵襲的かつ有効な新規治療手段の可能性を示唆した。今後は、この経鼻送達ナノキャリアを用いて、MrgprA3 を標的とした核酸医薬 (siRNA 等) の脊髄送達を実施し、MrgprA3 の効率的なノックダウンが神経障害性疼痛の発症や病態進行に与える影響を検討したい。これにより、神経障害性疼痛の新たな病因論の確立や新たな治療法の開発につながることを期待される。

昨年度は、公益財団法人中富健康科学振興財団より研究助成を受けることができた。今後は、武田科学振興財団の薬学系研究助成、ならびに科学研究費助成事業の挑戦的研究 (萌芽) への申請・獲得を目指し、より一層研究を発展させていく計画である。

**【外部研究費の獲得を主眼とし、本研究の外部発信予定について】**

本研究に関連して、以下の原著論文を発表した。

Nango H, Takahashi A, Suzuki N, Kurano T, Sakamoto S, Nagatomo T, Suzuki T, Kanazawa T, Kosuge Y, Miyagishi H. Therapeutic Efficacy of Intranasal N-Acetyl-L-Cysteine with Cell-Penetrating Peptide-Modified Polymer Micelles on Neuropathic Pain in Partial Sciatic Nerve Ligation Mice. *Pharmaceutics*. 2025 Jan 1;17(1):44.

doi:10.3390/pharmaceutics17010044.

Takahashi A, Miyagishi H, Tsuruta K, Nango H, Hirose D, Aono Y, Tanigawa M, Nishimura K, Saito M, Kawato T, Saigusa T, Kosuge Y. Miyako *Bidens pilosa* Extract Ameliorates Allodynia and Suppresses Spinal Microglial Activation in Mice with Partial Sciatic Nerve Ligation. *Curr Issues Mol Biol*. 2025 Jun 12;47(6):453.

doi: 10.3390/cimb47060453.

さらに、本研究成果の一部について、以下の学会にて発表を行った。

宮岸 寛子, 高橋 愛, 永山 恋梅, 石井 省吾, 南郷 拓嗣, 小菅 康弘. 沖縄県産伝承薬

宮古ビデンス・ピローサエキスの神経障害性疼痛モデルマウスにおけるアロディニア抑制作用. 日本薬学会第 145 年会, 2025 年 3 月 28 日.

高橋 愛, 宮岸 寛子, 南郷 拓嗣, 青野 悠里, 廣瀬 大, 川戸 貴行, 斎藤 稔, 谷川 実, 西村 克史, 三枝 禎, 小菅 康弘. 神経障害性疼痛モデルマウスを用いた宮古ビデンス・ピローサエキスの鎮痛作用の検討. 第 5 回 下総薬理研究会, 2024 年 6 月 1 日.

なお、本研究の成果については現時点で特許申請の予定はない。