

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	ミクログリア転写因子 IRF8 を切り口にした慢性疼痛メカニズムの解明
研究機関・部局・職名	九州大学・大学院薬学研究院・准教授
氏名	津田 誠

【研究目的】

末期癌や糖尿病、帯状疱疹あるいは脳卒中後遺症などに見られる慢性化した堪え難い痛みは、患者のQOLを極度に蝕み、原因疾患の治療にさえ多大な悪影響を及ぼす。この悪い痛みは、神経系の損傷や機能異常に起因し、「神経障害性疼痛」と総称される。2003年以降、現在まで次々と神経障害性疼痛に関連したミクログリア発現分子が報告され、当研究領域は熾烈な国際的競争下にある。しかし、その発現を制御しているミクログリア特異的転写システムは全く分かっていない。そのような中、研究者らは事前研究において、神経障害性疼痛モデルの脊髄において発現変動する遺伝子群に転写因子であるIRF8を発見した。そこで、神経障害後に活性化したミクログリアが、転写因子IRF8を発現し、IRF8依存的な遺伝子発現プログラムを駆動することによって神経障害性疼痛を成立させているのではないかという仮説を立て、本研究ではIRF8とそれによって発現制御された分子群の役割の解明を目的とした。

項目① IRF8の疼痛における役割とIRF8遺伝子発現プログラムの解析

項目② IRF8による遺伝子発現プログラムで獲得するミクログリア細胞機能とその制御技術の開発

項目③ IRF8で獲得したミクログリア細胞機能の制御による神経障害性疼痛の慢性化機構の解明

以上の研究から、IRF8による転写制御プログラムで発現変動するミクログリア遺伝子群を特定し、それに連動してミクログリアが獲得する機能、さらにその機能がどのように神経障害性疼痛を成立するのかを明らかにし、ミクログリア細胞の機能変化をベースにした神経障害性疼痛の全く新しいメカニズムの発見を目指した。

【総合評価】

<input type="radio"/>	特に優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	一定の成果が得られている
<input type="radio"/>	十分な成果が得られていない

【所見】
① 総合所見
<p>本研究課題の進展は順調である当初の目的は達成された。</p> <p>本研究では、神経系の障害により発症する「神経障害性疼痛」という慢性痛のメカニズムを明らかにすることを目標とした。研究者らは、脳・脊髄にある「ミクログリア細胞」で遺伝子の働きを調節するタンパク質として IRF8 を世界で初めて特定し、それが神経障害性疼痛に重要であることを発見した。IRF8 は同じファミリーの IRF5 を介して、ミクログリアの活動性を高めるタンパク質 P2X4R を直接増やすことも突き止め、IRF8 を起点としたミクログリアの遺伝子発現が疼痛のコアメカニズムであることを示した。これら成果は、慢性疼痛メカニズムの解明へ向けた大きな前進となり、痛みを緩和する治療薬や診断技術の開発に応用されることが期待できる。</p> <p>本研究は、独創性が高い新規分子機構を見いだしており、社会的興味と評価も高い。研究は研究計画に従い、適切に執行されている。疼痛治療法開発における貢献度は高い。知的財産権の出願・取得はない。</p> <p>研究実施体制、マネジメントも適切であり、助成金の執行状況は問題ない。</p>

② 目的の達成状況
<p>・所期の目的が (<input checked="" type="checkbox"/>全て達成された ・ <input type="checkbox"/>一部達成された ・ <input type="checkbox"/>達成されなかった)</p> <p>当初の目的である IRF8 の疼痛における役割と IRF8 遺伝子発現プログラムの解析および IRF8 による遺伝子発現プログラムで獲得するミクログリア細胞機能とその制御技術の開発に関して、IRF8 が活性化スイッチの役割を果たすことを証明し、また IRF 欠損マウスのマイクロアレイ解析で IRF8 による転写制御遺伝子候補をリストアップし、IRF8 を起点とした転写因子カスケードによるミクログリアの活性化と神経障害性疼痛の成立についてなど、当初の目的は達成されたと考えられる。この結果は一流雑誌で報告されている。</p>

③ 研究の成果
<p>・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が (<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない)</p> <p>・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が (<input checked="" type="checkbox"/>創出された ・ <input type="checkbox"/>創出されなかった)</p> <p>・当初の目的の他に得られた成果が (<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない)</p> <p>慢性疼痛に関与するミクログリアの遺伝子は多く同定されているが、それらを制御する分子機序は、不明な点が多い。</p> <p>本研究では、脳や脊髄におけるミクログリア特異的転写因子として特定した IRF8 を中心に研究を展開した。その結果 IRF8 が多くのミクログリア分子をまとめて調節して慢性疼痛を起こすミクログリアの過度の活性化状態を導く、いわば「活性化スイッチ」のような役割をしていることを明らかにした。本成果は、米科学誌『Cell Reports』に掲載され、新聞等の数多くのメ</p>

ディアで報道された。さらに、IRF8 は脊髄だけでなく、脳のミクログリアでも発現が認められたことから、神経障害性疼痛だけでなく、他の脳神経疾患においても重要な役割を果たしている可能性がある。その先進性から本論文は同誌の「Best of 2012」にも選ばれ、高い独創性とインパクトが示された。

さらに、IRF8 がきっかけとなり、ミクログリアの転写因子として新たに IRF5 を特定し、それによって「どのようなメカニズムで P2X4 受容体はミクログリアだけで発現増加するのか」という大きな課題にも答えを見出すことができた。しかも、IRF8 に比べて、IRF5 はその発現制御対象分子が限定的であり、さらに P2X4 受容体発現の直接制御を突き止めたことは当初の予想を上回る成果といえよう。最近の Nature Neuroscience 誌では「P2X4R+ microglia drive neuropathic pain」という総説 (Nat Neurosci 15: 1068-1073, 2012) もあり、P2X4 受容体が神経障害性疼痛の重要分子であることが世界的にも注目される中で、本研究で明らかにした IRF8-IRF5 転写因子カスケードは、まさに P2X4R+ microglia を生み出すコアメカニズムになると考えられ、その先進性や優位性は非常に高い。また、この成果は、IRF5 がミクログリアをある特定のモードに変化させる転写因子としての可能性を示唆しており、学術的にも興味深い。本成果は、英科学誌『Nature Communications』に掲載され、NHK や新聞等の数多くのメディアで報道され、Nature Japan のウェブサイトでも「注目の論文」として紹介されている。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

神経障害性疼痛の分子メカニズムとして、ミクログリアの IRF8/IRF5 転写因子カスケードを同定したことは、疼痛に関連する分野のみならず、活性化ミクログリアが関与する神経変性疾患、虚血性脳障害、精神疾患の病態解明に貢献することが期待される。疼痛の慢性過程における IRF8 依存的なミクログリアサブセットの役割に関する研究も、十分に関連分野への貢献が期待できる。慢性疼痛による社会経済的損失は非常に大きい。本研究の成果は、慢性疼痛の診断のみならず、新規治療薬の標的の同定に大きな貢献をすると期待される。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

適切にマネジメントされている。指摘事項への対応も適切である

入念に練られた研究計画に基づき、卓越した研究成果が得られたといえよう。

雑誌論文 26 件、会議発表 69 件、新聞・一般雑誌等への掲載 35 件あり、研究成果の発表は適切に行われている。知的財産権の出願はない。

一般市民への啓発活動も 2 回行っている。研究成果が NHK などで放送されている。