

課題番号: **LS093**
助成額: 157 百万円

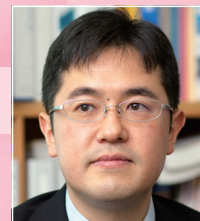
ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成 23 年 2 月 10 日
～平成 26 年 3 月 31 日

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

津田 誠 九州大学大学院薬学研究院 准教授
Makoto Tsuda



専門分野
神経薬理学

キーワード
疼痛管理学 / グリア細胞 / ニューロングリア相互作用 / 疼痛学 / グリア創薬

WEB ページ
<http://yakkou.phar.kyushu-u.ac.jp/>

研究背景

痛みは本来、傷や障害を知らせる警告信号である。しかし、末期がんと糖尿病、帯状疱疹あるいは脳卒中後遺症など神経系に障害が生じる疾患では、モルヒネも著効しない「神経障害性疼痛」と総称される慢性的な耐え難い痛みとなってしまう。その発症維持メカニズムは不明で、有効な治療法もない。

研究目的

慢性疼痛の原因を解明し、革新的な医薬品や診断法の開発に繋げることが目的である。研究の特色は、脳・脊髄にある「ミクログリア細胞」が慢性疼痛の原因であるという私たちの発見を軸に、その細胞で遺伝子発現を制御する「IRF8」を切り口に、ミクログリア細胞が作り出す慢性疼痛メカニズムを明らかにすることである。

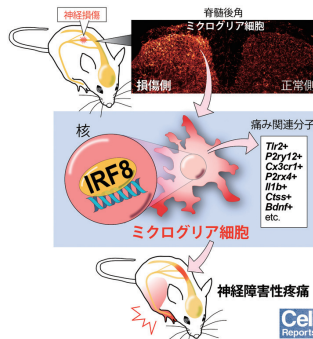
実績

代表論文: Cell Rep., 1(4), 334-340, (2012)、Nature Commun., 5: 3771, (2014)
受賞: Poster Award, The 7th International Conference of Neurons and Brain Disease (Canada) (2012年6月)
新聞・読売新聞「神経障害性疼痛の原因特定 脊髄内たんばく質が誘導 九大グループ」(2012年4月6日) + 他 18 件 (電子版含む)
TV: NHK 福岡 (熱烈発信!福岡NOW, 首都圏ニュース 845) 「神経ダメージで発症 “痛み”の原因タンパク質突き止めた」(2014年5月13日)
特記事項: 代表論文が Cell Reports 誌「Best of 2012」に選出され、Nature Japan で「注目の論文」として紹介された。

研究成果

神経障害性の慢性疼痛にミクログリアの IRF8 が重要であることを発見

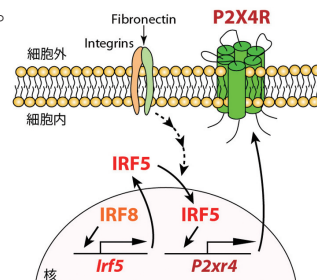
神経障害後に脊髄のミクログリア細胞で転写因子 IRF8 が活性化し、その結果、P2X4R を含む疼痛を引き起こすさまざまな分子の発現が増加。それが原因で疼痛が発症維持されることを明らかにした。



ミクログリアの IRF8 による神経障害性疼痛メカニズム

IRF8 による発現制御遺伝子として転写因子 IRF5 を特定

IRF8 は他の転写因子である IRF5 のプロモーター領域に結合することで IRF5 の発現を直接増加させる。IRF5 は、神経障害性疼痛に重要である P2X4R の発現に寄与していた。以上の結果から、IRF8-IRF5 転写カスケードがミクログリアでの P2X4R 発現と神経障害性疼痛に重要な役割を担っていることを明らかにした。



IRF8-IRF5 転写カスケードによる P2X4R ミクログリアの形成

2020 年の
応用展開

現在、慢性疼痛には有効な治療薬および適切な診断法がない。しかし、この研究で見出した IRF8 や IRF5、その制御分子を標的にした創薬は慢性疼痛の治療薬を生み出し、さら

にそれらの分子に対するイメージング技術の開発は慢性疼痛の新しい診断法にも繋がるのが期待できる。