

# 神経因性疼痛時におけるリゾホスファチジン酸受容体 依存的および非依存的な遺伝子発現と エピジェネティクス制御機構の解明

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科生命薬科学専攻 内田仁司

## [目的]

神経損傷などに起因する難治性神経因性疼痛では、一次知覚神経において有髄 A 線維の機能亢進と無髄 C 線維の機能低下が長期的に観察される。A 線維機能亢進を担う遺伝子発現増加にはリゾホスファチジン酸 LPA<sub>1</sub> 受容体が一部関与するが、C 線維機能低下を担う遺伝子発現低下における LPA<sub>1</sub> 受容体の関与は明らかにされていない。

本研究では、LPA<sub>1</sub> 受容体依存的および非依存的な遺伝子発現制御機構の解明を目的とした。第 1 章では C 線維の遺伝子発現低下の制御機構、第 2 章では神経損傷後の有髄線維で発現増加する BDNF の制御機構と LPA<sub>1</sub> 受容体の関与、第 3 章では LPA<sub>1</sub> 受容体依存的遺伝子発現の網羅的解析を検討した。

## [結果・考察]

### 第 1 章 LPA<sub>1</sub> 受容体非依存的な NRSF 介在性エピジェネティクス制御を介した疼痛関連遺伝子群の長期的発現低下

1. 神経損傷では、オピオイド受容体 (MOP)、電位依存性イオンチャネル (Nav1.8, Kv4.3)、神経伝達物質関連マーカー (VAcHT/ChAT) などのサイレンサー配列 (NRSE) を有する遺伝子群の発現低下が認められた。それと同時に、サイレンサー結合因子 (NRSF) の発現が LPA<sub>1</sub> 受容体非依存的に増加することを見出した。
2. NRSE 含有性疼痛関連遺伝子群は NRSF-ヒストン脱アセチル化酵素複合体を介したエピジェネティクス修飾により発現抑制制御されることを見出した。さらに、この機構が神経因性疼痛の特徴であるモルヒネ抵抗性の責任機構であることを明らかにした。

## 第2章 神経因性疼痛初期因子である脳由来神経栄養因子 (BDNF) の遺伝子発現増加を担うエピジェネティクス制御機構の解明

1. 神経損傷初期の BDNF 発現増加が疼痛過敏の形成に関与することを見出した。それと同時に、プロモーター領域では、転写活性化に関与するヒストンアセチル化亢進が観察された。さらに、ヒストンアセチル化酵素 CBP の特異的阻害薬クルクミンは BDNF 発現増加および疼痛過敏の形成を抑制した。
2. 神経損傷後期におけるヒストンアセチル化亢進を伴う BDNF 発現増加には、LPA<sub>1</sub>受容体活性化機構が関与することを明らかにした。

## 第3章 一次知覚神経における LPA 誘発性疼痛関連遺伝子群の網羅的解析

1. LPA<sub>1</sub>受容体依存的に発現誘導される遺伝子として、*ephrinB1* を初めとするグルタミン酸-NMDA 受容体関連遺伝子群を新規同定した。
2. LPA 誘発性神経因性疼痛における *ephrinB1* の機能的関与をアンチセンス法により証明した。さらに、*ephrinB1*-Fc リガンドが NMDA 受容体活性化を介して神経因性疼痛を誘発することを明らかにした。

### [まとめ]

本研究では、LPA<sub>1</sub>受容体非依存的な NRSF 介在性エピジェネティクス制御機構が C 線維遺伝子群の発現低下を誘導することを明らかにした (図 A,C)。また、BDNF 発現増加の責任制御機構が神経損傷による脱分極 (神経活動) を介した機構から LPA<sub>1</sub>受容体機構に移行することに加えて、この両機構がヒストンアセチル化亢進を介することを明らかにした (図 C)。さらに、LPA<sub>1</sub>受容体依存的に発現増加する遺伝子として *ephrinB1* を同定したが、その制御機構におけるエピジェネティクスの関与は今後の課題である (図 C)。A 線維における LPA<sub>1</sub>受容体依存的遺伝子発現の機能的役割は、NMDA 受容体機能亢進を介した脊髄疼痛伝達増強であることが強く示唆された (図 B)。神経因性疼痛の重要な特徴である長期記憶性はエピジェネティクス制御機構により形成維持されるという新たな概念を提唱する本研究が、今後の研究の基盤となり、更なる発展に繋がることを期待したい。

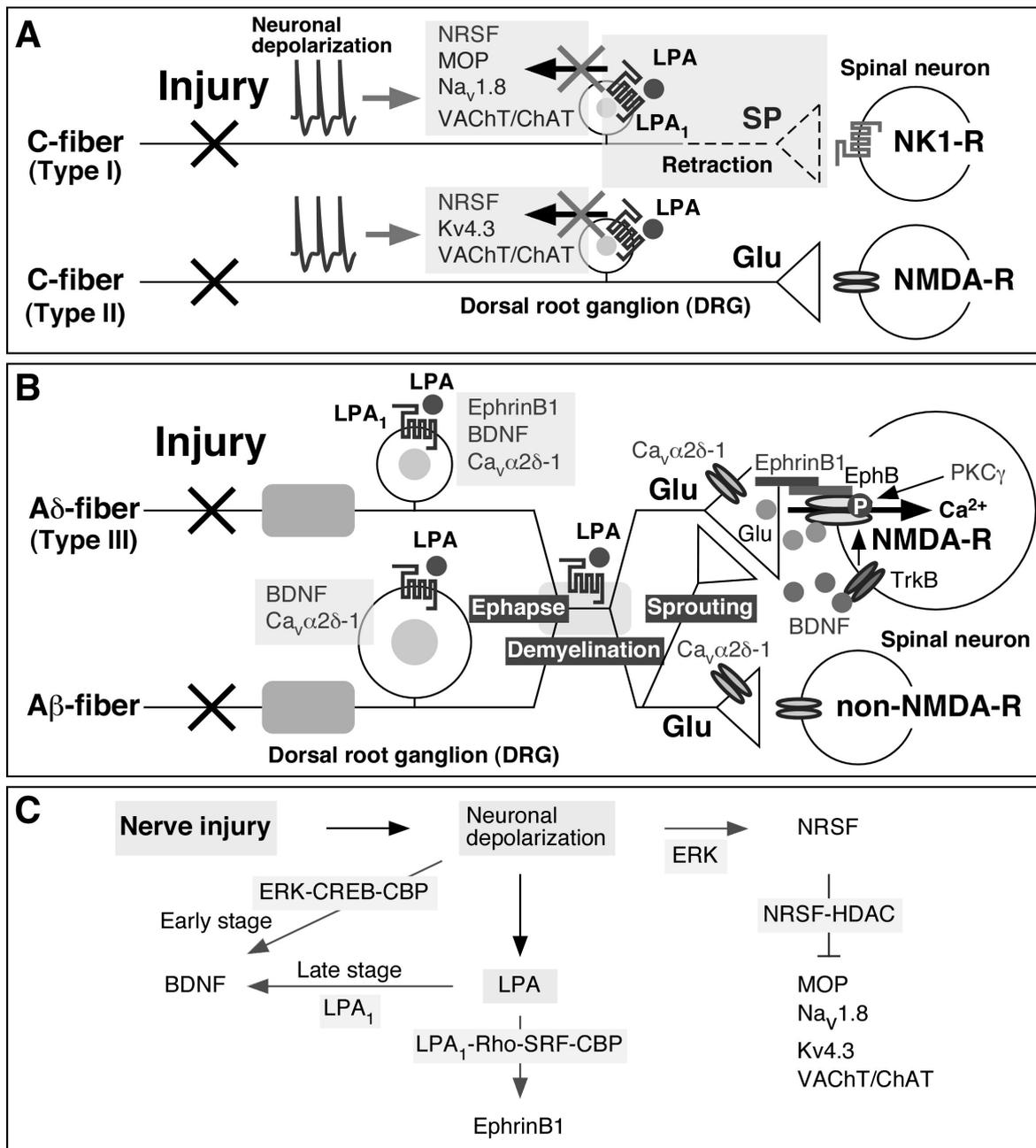


図. 神経因性疼痛を担う LPA<sub>1</sub> 受容体依存的および非依存的な遺伝子発現とエピジェネティクス制御機構。

A. LPA<sub>1</sub> 受容体非依存的な NRSF 転写制御機構による C 線維遺伝子発現低下。B.

LPA<sub>1</sub> 受容体依存的遺伝子発現および脱髄を介した Aδ線維-NMDA 受容体機能亢進。

C. 神経損傷による遺伝子発現とエピジェネティクス制御機構。

[基礎となった学術論文]

1. Uchida, H., Matsumoto, M., Ueda, H., *Neurochem Int.* (2008) Dec 7. [Epub ahead of print]