

# 痛みを抑制するタンパク質を発見！

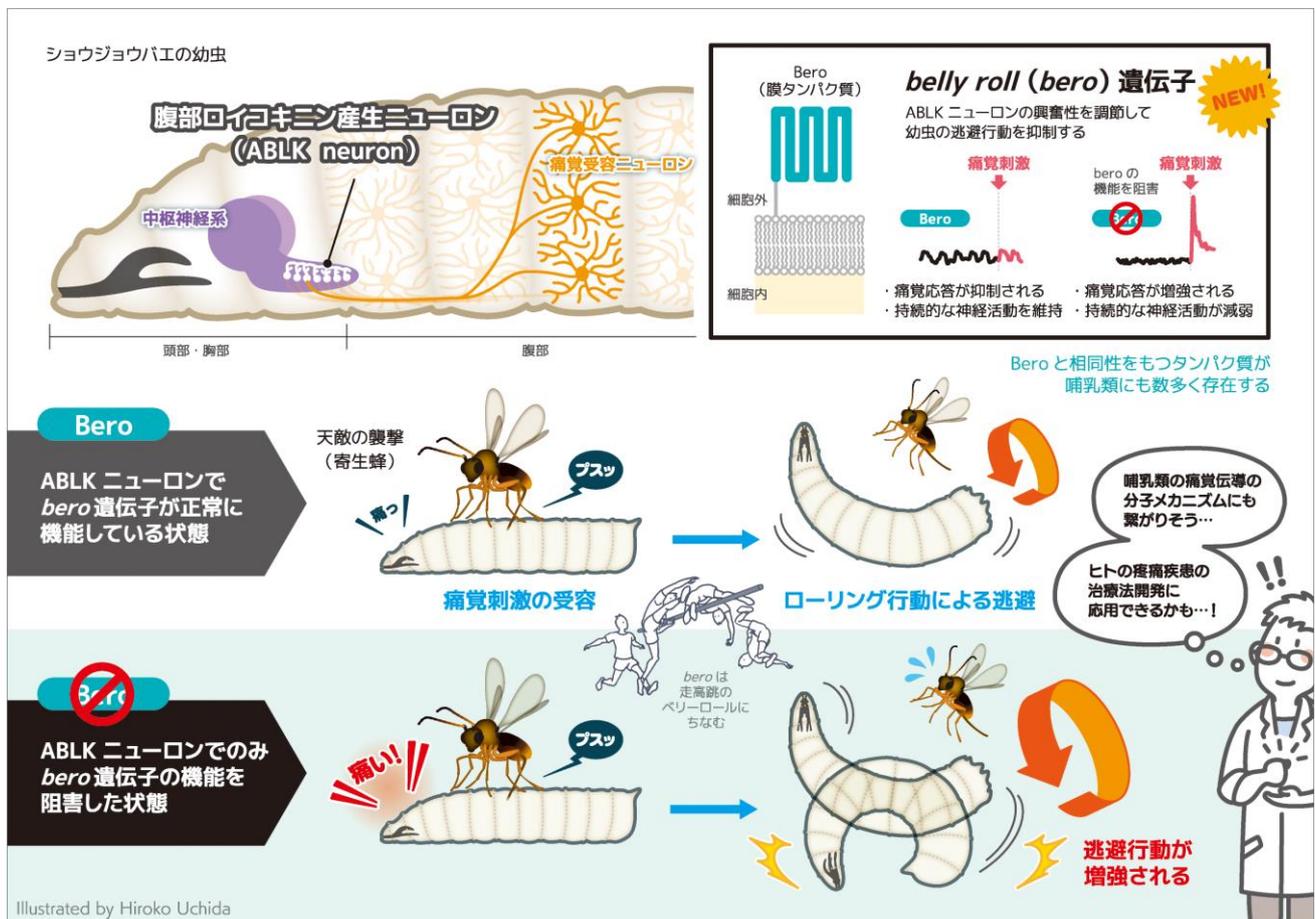
—痛覚多様性からのアプローチ—

## 概要

動物は、痛み（痛覚）を感じると、とっさに危険から逃れようとします。この逃避行動は、さまざまな条件により、強められたり弱められたりすることが知られていました。しかし、これまでその調節メカニズムはよくわかっていませんでした。

今回、京都大学大学院生命科学研究科 李 愷 (Li, Kai) 研究員、司 悠真 同博士課程学生（学振特別研究員 DC1）、上村 匡 同教授、碓井 理夫 同講師らの研究グループは、ショウジョウバエ幼虫の逃避行動をモデルにゲノムワイド関連解析をおこない、痛みによる逃避行動を抑制する遺伝子を発見し *belly roll (bero)* 遺伝子と名付けました。さらに、*bero* 遺伝子が痛覚を伝導する神経細胞で働いていること、そして、そこで痛み信号を抑制していることを発見しました。類似の痛み抑制現象は報告例がなく、まったく新しい痛み調節機構が発見されたこととなります。ヒトにも *bero* 相同遺伝子があるため、この痛み調節機構を詳しく調べていくことで、痛みを制御する新しい治療法が見つかることが期待されます。

本成果は、2023年6月13日に英国の国際学術誌「*eLife*」にオンライン掲載されました。



## 1. 背景

動物は生息環境にひそむ危険を感知し、逃避行動により生存をはかります。特に、捕食者による襲撃を察知して逃避行動をとることは、個体の生存に直結する重要な本能行動です。モデル動物であるショウジョウバエ幼虫も、寄生蜂による産卵管刺入を痛覚刺激として感知し、体をよじって逃避することが知られています。興味深いことに、寄生蜂の羽音を聞くと逃避行動が迅速化します。この行動迅速化は個体の生存に有利なため、逃避行動の調節は個体の生存にとって重要な生物機能であると言えます（図1）。

逃避行動を制御する神経回路についてはこれまで、神経回路マップ解析による回路同定が進んできました。しかし、中枢神経系において痛覚入力情報を調節して個体の逃避行動を制御する神経メカニズムの多くは不明でした。これは、逃避行動をつかさどる神経回路の活動ダイナミクスがよくわかっていないこともその一因です。マウスでは、最近になって痛覚信号の伝達や統合のメカニズムが徐々に明らかになりつつあります。しかし、逃避行動を調節するニューロンの神経活動の詳細には未解明の点が多くあります。したがって、痛覚伝導ニューロンの神経活動を詳細に把握して、その制御メカニズムを理解することは重要な研究課題です。

## 2. 研究手法・成果

上記の目的を達成する第一歩として、逃避行動を調節する未同定の遺伝子を同定し、さらにその生理機能を理解することが重要です。そこで、ショウジョウバエ野生型系統の大規模コレクションである *Drosophila* Genetic Reference Panel (DGRP) を利用した遺伝子同定を試みました。これらの野生型系統は非常に多様な遺伝的背景（遺伝子多型〔注1〕）をもつため、個々の遺伝子の発現量や生理機能が系統ごとに異なっていると期待されます。各野生型系統のゲノム DNA 配列が既知のため、それぞれの系統について痛覚逃避行動の感度を計測することにより、どの遺伝子多型が逃避行動の制御に関わるかを推定できます。われわれは30個以上の遺伝子を関連候補遺伝子として推定しました。遺伝子ノックアウトやニューロン特異的な遺伝子発現抑制を利用した2次的な検証実験から、CG9336 遺伝子を責任遺伝子として同定し *belly roll* (*bero*) 遺伝子〔注2〕と命名しました。

つぎに、幼虫神経系での *bero* 遺伝子の発現パターンを調べたところ、複数のペプチド産生ニューロン〔注3〕で発現していることがわかりました。それぞれのペプチド産生ニューロンについて、特異的な遺伝子発現操作が可能であることを利用して、ニューロン群特異的な発現抑制実験を行ないました。その結果、腹部ロイコニン産生 (Abdominal leucokinin, ABLK) ニューロンで発現する *bero* 遺伝子が、逃避行動を抑制することがわかりました。

そこで ABLK ニューロンの逃避行動における役割を調べるため、ABLK ニューロン特異的に神経活動を誘導したところ、逃避行動が引き起こされることがわかりました。以上の結果は、幼虫が痛覚刺激を受けた際の ABLK ニューロンの神経活動（痛覚応答）が増強した結果、逃避行動が引き起こされること、そしてその活動の増強を *bero* 遺伝子が抑制していることを示唆しています。

この可能性を検証するため、ABLK ニューロンの痛覚応答を、正常個体と *bero* 遺伝子機能阻害個体との間で比較することを試みました。その結果、期待通り *bero* 機能阻害 ABLK ニューロンは、正常ニューロンに比べて大きな痛覚応答を示すことがわかりました。しかし、不思議なことに、ABLK ニューロンは痛覚刺激がない状況でも、持続的な神経活動を示していました（図2左）。一方、*bero* 機能阻害下ではこの持続的な神経活動が有意に減弱していました（図2右）。この持続的な神経活動の生理的な意義は不明ですが、痛覚応答に何らかの影響を与えているのかもしれませんが、*Bero* タンパク質の機能が何らかの環境ストレスによって調節されることで痛覚応答が制御されている可能性があるかと、われわれは想像しています。

### 3. 波及効果、今後の予定

哺乳類の痛覚伝導回路には様々な経路が知られており、またそれが飢餓状態などの体内環境要因により調節を受けることが知られています。しかし、個々の痛覚伝導ニューロンがどのようなメカニズムで情報統合を行っているのかはあまりわかっていません。今回のわれわれの研究成果から、ショウジョウバエ幼虫の ABLK ニューロンの興奮性を調節するしくみの一端が明らかになりました(図2)。哺乳類にも Bero タンパク質のホモログが数多く存在するので、そのいずれかが痛覚伝導ニューロンの興奮性を調節している可能性があると考えられます。そのような機能的ホモログの分子機能を検証することで、哺乳類の痛覚伝導の分子メカニズムをより深く理解できる可能性があります。これにより、ヒトの疼痛疾患の新しい治療戦略の開発につながるかもしれません。

### 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、以下の研究費による支援を受けています：

科学研究費・基盤研究 (C) 2021~2023 年度、課題番号：21K06264 (碓井)

科学研究費・基盤研究 (A) 2015~2018 年度、課題番号：15H02400 (上村)

東レ科学振興会・東レ科学技術研究助成金 2017~2019 年度 (碓井)

学術振興会特別研究員 (DC1)・特別研究員奨励費 2022~2024 年度 (司)

本研究は、森本高子准教授 (東京薬科大学・生命科学部) との共同研究です。

#### <用語解説>

1. 遺伝子多型：同種の個体群内で、2つ以上の対立遺伝子が特定の遺伝子座を占めている状態のこと。具体的には、遺伝子領域の一塩基置換 (single nucleotide polymorphism) や欠失 (deletion) などがあります。これにより、遺伝子の発現パターンが変化したり、符号化するタンパク質のアミノ酸配列が変わること、遺伝子機能が変化することがあります。
2. *belly roll* 遺伝子：今回、われわれが命名した遺伝子で、ヘビ毒の一つであるブンガロトキシンに類似した構造をもち、グリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) アンカー型の膜タンパク質を符号化しています。この遺伝子の機能を失った個体が、痛覚刺激により激しく全身を回転させる様子から、走り高跳びの古い跳躍スタイル「ベリーロール」になぞらえて命名しました。
3. ペプチド産生ニューロン：ペプチドを産生し、神経活動によって放出するニューロンのこと。ペプチドは、複数のアミノ酸がペプチド結合した高分子で、ホルモンや神経伝達物質としてはたらく。ニューロンで産生・放出されるペプチドを特に神経ペプチドと呼びます。

#### <研究者のコメント>

「氏か育ちか」という言葉がある通り、生き物に個体差が生まれる理由には遺伝子と環境があると考えられています。私たちは、動物の個体差を生み出す「氏」に相当すると考えられる遺伝子 *belly roll* を発見しました。将来的には、「育ち」に相当する環境も含めて研究していくことで、生き物の多様性の謎に迫れるのではないかと期待しています。(司 悠真)

## <論文タイトルと著者>

タイトル：Belly roll, a GPI-anchored Ly6 protein, regulates *Drosophila melanogaster* escape behaviors by modulating the excitability of nociceptive peptidergic interneurons (GPI アンカー型 Ly6 タンパク質である Belly roll は、侵害受容ペプチド性介在ニューロンの興奮性を調節することにより、ショウジョウバエの逃避行動を制御している)

著者：李 愷 (Li, Kai), 司 悠真, 栗生 美怜, 前田 佳穂, 妻鳥 皓光, 馬場 俊平, 西村 理沙, 村上 晃, 小野寺 興孝, 森本 高子, 上村 匡, 碓井 理夫\*

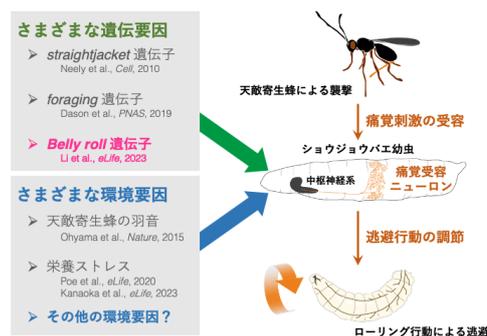
掲載誌：eLife

DOI：https://doi.org/10.7554/eLife.83856

## <参考図表>

### 図1. ショウジョウバエの痛覚逃避行動はさまざまな遺伝要因と環境要因により調節される

これまでに、電位依存性カルシウムチャンネル  $\alpha 2-\delta$  サブユニットをコードする *straightjacket* 遺伝子や環状グアノシンーリン酸依存性セリン-スレオニンキナーゼをコードする *foraging* 遺伝子により痛覚が調節されていることが報告されています。今回、われわれは GPI アンカー型 Ly6 タンパク質をコードする *belly roll* (*bero*) 遺伝子が痛覚を抑制することを発見しました。



### 図2. Bero タンパク質は痛覚伝導神経細胞の痛覚応答を抑制する

Bero タンパク質は痛覚伝導神経細胞の神経活動を抑制し、逃避行動を制限しています (左図)。bero 変異体では、この神経細胞の痛覚応答が増強し、迅速な逃避行動がみられます (右図)。(Li *et al.*, 2023 より改変)

