

神経障害性疼痛の病態に関わる新たな分子機構の発見

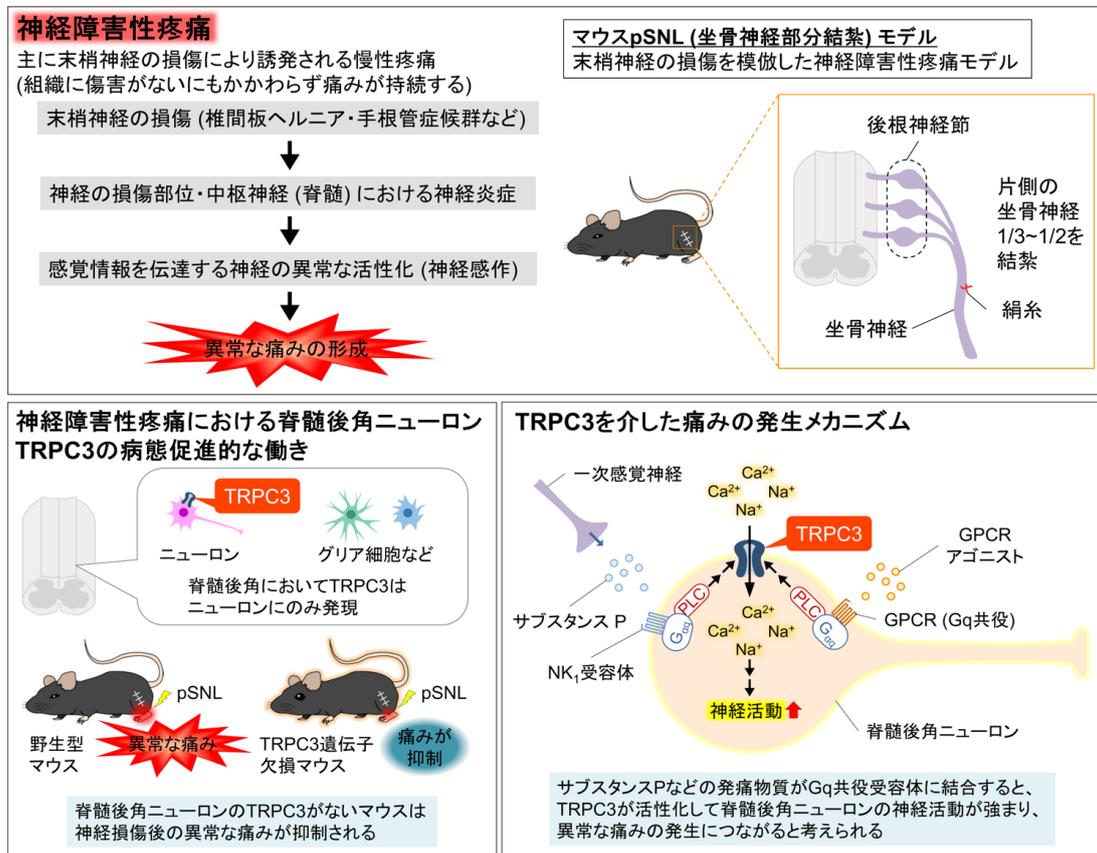
— 脊髄後角ニューロンの TRPC3 チャンネルが、発痛物質による Gq 共役型受容体-PLC 経路を介した異常な痛みの伝達に関わる —

概要

神経障害性疼痛は、急性疼痛とは異なり、原因となる神経系の損傷が治癒した後も消失せずに慢性的に続く耐え難い疼痛です。代表的な疾患としては、外傷後遺症・带状疱疹後神経痛・坐骨神経痛・手根管症候群などが挙げられます。その病態形成には末梢・中枢での体性感覚神経系の病変が重要ですが、その根底にある細胞・分子メカニズムには未解明な部分が多く残されており、根治可能な治療薬は乏しいのが現状です。

白川 久志 薬学研究科 准教授および戸堀 翔太 大学院薬学専攻 博士課程 4 回生らの研究グループは、この神経障害性疼痛の病態に関わる可能性のある分子として、transient receptor potential (TRP) スーパーファミリーの一種であり、脊髄や一次感覚ニューロン等に広く発現する TRP canonical 3 (TRPC3) に着目しました。TRPC3 は、Gq 共役型受容体-ホスホリパーゼ C (PLC) 経路の下流で活性化されて細胞外からの Ca^{2+} 流入を担う受容体活性化型 TRP チャンネルの 1 つです。マウス病態モデルを用いて、末梢神経損傷後の神経障害性疼痛における TRPC3 の関与について検討したところ、TRPC3 遺伝子欠損マウスでは坐骨神経部分結紮 (pSNL) 処置後の機械痛覚過敏の発症が顕著に抑制されることが明らかとなりました。脊髄後角ニューロン特異的に miRNA を用いて TRPC3 をノックダウンすると pSNL 処置後の機械痛覚過敏が减弱しました。また、脊髄 TRPC3 の活性化や、発痛物質であるサブスタンス P の髄腔内投与による NK_1 受容体刺激、脊髄 PLC の活性化により惹起される機械痛覚過敏は TRPC3 欠損マウスで顕著に抑制されました。これらの結果より、脊髄後角ニューロンに発現する TRPC3 が神経障害性疼痛の病態に重要な役割を果たしていることが明らかとなりました。今後は、TRPC3 チャンネルが関与する脊髄ニューロンの活性化および伝達経路への治療的介入が、神経障害性疼痛に対する新たな創薬戦略になることが期待されます。

本研究成果は、2025 年 3 月 13 日に、国際学術誌「*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*」に掲載されました。



1. 背景

痛み」という感覚は生体が組織の損傷を防ぐための警告システムとしての役割を担っています。しかしながら慢性疼痛の病態下では組織の傷害がほとんどないにもかかわらず、耐え難いほどの異常な疼痛が長期的に持続するため、患者の QOL (生活の質) が著しく損なわれます。神経障害性疼痛はそのような耐え難い慢性疼痛の一つであり、主に末梢感覚神経の損傷により発症します。神経障害性疼痛の病態形成においては、末梢および中枢における体性感覚神経系の感作、すなわち特定の神経刺激に対して反応が大きくなったり過敏状態になったりすることで、通常であれば痛みを惹起しないような弱い刺激 (例: 触覚刺激) に対しても痛みを感じてしまうようになることが、これまでの研究で明らかにされてきました。しかしながら、その治療的介入や創薬標的に関する情報は非常に乏しいものでした。

2021 年のノーベル生理学・医学賞ではカプサイシンおよび熱刺激の受容体である TRPV1 や、メントールおよび冷刺激の受容体である TRPM8 が受賞対象分子となりましたが、同じ TRP スーパーファミリーに属する TRPC3 に、本研究では着目しました。TRPC3 は元々、一次感覚ニューロンに機能的に発現することが報告されていました。さらに近年、ヒトを対象とした臨床研究において、TRPC3 遺伝子座のイントロン部分に存在する一塩基多型 (SNP) が慢性疼痛の発症と相関していることが報告されました。したがって、TRPC3 が関与する経路が神経障害性疼痛の病態に重要である可能性が考えられましたが、そのような分子機構は検証されていませんでした。

G タンパク質共役受容体 (GPCR) のうち Gq 共役型受容体は一次感覚ニューロンの侵害受容線維および脊髄における痛み情報の伝達に重要な役割を果たしています。TRPC3 は、Gq タンパクの下流でホスホリパーゼ C (PLC) の活性化によって産生されるジアシルグリセロール (DAG) により直接活性化されます。TRPC3 はサブスタンス P・アデノシン三リン酸 (ATP)・プロテアーゼ・エンドセリン-1・ブラジキニンといった Gq 共役型受容体を介して痛みを惹起する物質のシグナリングに関与していることから、TRPC3 が Gq 共役型受容体を介して疼痛制御に関与する可能性が考えられましたが、そのような検証も全く行われていませんでした。

2. 研究手法・成果

そこで本研究では坐骨神経部分結紮 (pSNL) を施したマウス神経障害性疼痛モデルを作成し、遺伝子改変マウスや miRNA を用いた細胞特異的ノックダウン手法を駆使して、TRPC3 の病態生理学的役割を検討しました。その結果、pSNL 処置による機械痛覚過敏および熱痛覚過敏が TRPC3 欠損マウスでは顕著に抑制されることが明らかになりました。骨髄系細胞でのみ TRPC3 を欠損する骨髄キメラマウスは pSNL 処置により対照群と同程度に機械痛覚過敏を発症しましたが、骨髄系細胞以外で TRPC3 を欠損する骨髄キメラマウスでは pSNL 処置後の機械痛覚過敏が抑制されることがわかりました。In situ ハイブリダイゼーションの結果も踏まえニューロンに発現する TRPC3 にさらに着目して検討したところ、脊髄後角ニューロン特異的に TRPC3 をノックダウンしたマウスでは pSNL 処置後の機械痛覚過敏が抑制されますが、一次感覚ニューロンで TRPC3 をノックダウンしたマウスでは機械痛覚過敏は抑制されないことが明らかとなりました。また、脊髄 TRPC3 の直接的な刺激により急性の機械痛覚過敏が形成されましたが、一次感覚ニューロン TRPC3 の直接的な刺激では疼痛様行動が惹起されませんでした。さらに脊髄 NK₁ 受容体や PLC の活性化により誘発される機械痛覚過敏は TRPC3 欠損により抑制されました。神経障害性疼痛の発症メカニズムにおいて、中枢における神経感作は侵害刺激に対する応答の増強または非侵害刺激に対する異常な疼痛反応の形成の原因となることや、TRPC3 が Ca²⁺透過性カチオンチャネルであることを踏まえると、脊髄後角ニューロンに発現する NK₁ 受容体などの Gq 共役型受容体の下流における TRPC3 の活性化は、神経障害性疼痛の病態形成において Ca²⁺流入を促進し、脊髄後角ニューロンの神経活動および疼痛シグナルを増強していると考えられます。

3. 波及効果、今後の予定

本成果は末梢神経損傷後の神経障害性疼痛および PLC の活性化により誘発される機械痛覚過敏の形成に対する脊髄 TRPC3 の関与を初めて明らかにしたものです。また今回の発見により、神経障害性疼痛の病態メカニズムとして「痛みの伝導路である中枢のニューロンの活動を抑制する」という戦略の重要性が明らかとなったことから、サブスタンス P・ATP・プロテアーゼ・エンドセリン-1・ブラジキニンなどの発痛物質を個別に阻害するよりも、神経活動の抑制という創薬戦略に注目が再び集まると考えられますし、中枢神経系に到達する TRPC3 阻害薬の開発が、未だに著効薬が乏しい神経障害性疼痛に対する有望な創薬戦略になると期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は科研費 (JP19H03377, JP23H02639, JP23K27330, JP22J22550, JP22KJ1985)、武田科学振興財団、上原記念生命科学財団の支援を受けました。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Spinal TRPC3 promotes neuropathic pain and coordinates phospholipase C-induced mechanical hypersensitivity (脊髄 TRPC3 チャンネルは神経障害性疼痛を促進し、ホスホリパーゼ C 誘発機械痛覚過敏を媒介する)

著者：戸堀翔太,¹玉田晃生,¹植村 凧,¹澤田杏子,¹抱 将史,^{1,2}永安一樹,^{1,3}中川貴之,²森泰生,⁴金子周司,¹白川久志^{1#}

¹京都大学大学院薬学研究科, ²和歌山県立医科大学薬学部, ³大阪大学大学院薬学研究科, ⁴京都大学大学院工学研究科, #責任著者

掲載誌：*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*

DOI：10.1073/pnas.2416828122

<研究者のコメント>

「末梢の一次感覚ニューロンで痛みのセンサーとして機能する TRP チャンネル群はノーベル生理学・医学賞の受賞により非常に有名になりましたが、脊髄など中枢の体性感覚神経系に発現する TRP チャンネル群が痛みの制御にどのように関与しているかは、意外なほどに未解明のままです。今回の研究では、TRPC3 が神経障害性疼痛の病態下では脊髄後角ニューロンにおいて病態促進的に機能し、様々な発痛物質による Gq 共役型受容体シグナルの合流点として機械痛覚過敏の形成に寄与するという、新たな慢性疼痛の形成メカニズムを発見することができました。今後は、脊髄後角ニューロンの神経活動制御における TRPC3 の詳細な役割を調べると共に、他の慢性疼痛のマウスモデルも用いて、神経障害性疼痛にとどまらず慢性疼痛の発症機構の全体像に迫りたいと考えています。」(白川久志)



戸堀 翔太

白川 久志