

# 脳卒中後の痛みが両側へ広がる謎を画像で説明

—LPA がマイクログリアを脳梁内で連鎖的に活性化し、PGE<sub>2</sub> 増加を招く過程を可視化—

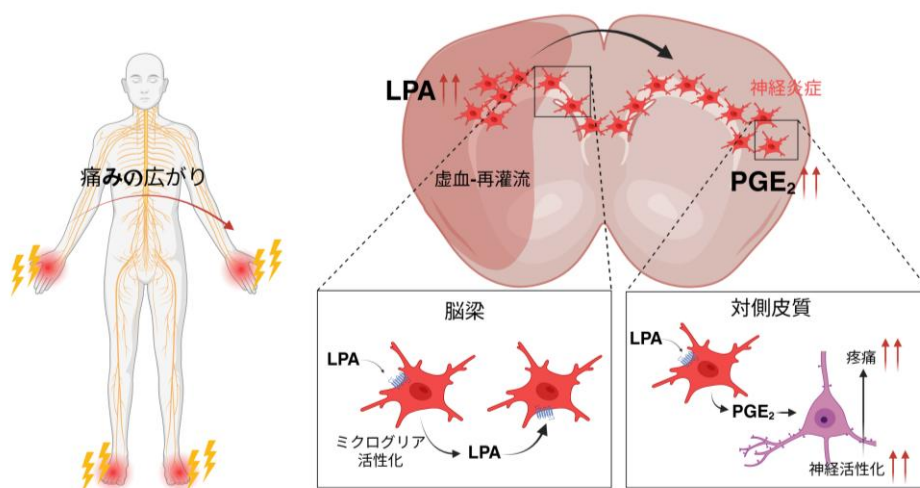
## 概要

脳卒中後には、手足などに長く続く痛みが生じることがあります。通常は脳の損傷部位とは反対側に現れますが、まれに両側へ広がります。なぜ脳卒中後に痛みが起こり、なぜ片側にとどまらず両側へ広がるのか、その仕組みは分かっていませんでした。根山広行 医学研究科 特定研究員、杉浦悠毅 同特定准教授らの研究グループは、この謎に、生理活性脂質リゾホスファチジン酸 (LPA) (※2)、脳内免疫細胞マイクログリア (※6)、痛みに関わるプロスタグランジン E2 (PGE<sub>2</sub>) (※5) が連鎖して関わることを、イメージング質量分析 (※1) などにより本研究で初めて画像として捉えました。

研究グループは、マウスの虚血・再灌流 (※3) モデルを解析し、LPA が損傷部位だけでなく、左右の脳をつなぐ脳梁 (※4) や反対側の脳領域でも増えることを可視化しました。さらに、PGE<sub>2</sub> が反対側の大脳皮質で増加することも確認しました。LPA の増加部位ではマイクログリアも活性化しており、LPA がマイクログリアを動かして炎症の信号を片側から反対側へ広げる可能性が示されました。

そこで脳梁へ LPA を少量投与したところ、投与した LPA そのものが遠くまで広がったのではなく、体内由来の LPA が脳梁内で新たに増える連鎖反応が起こりました。この反応に沿ってマイクログリアが連続的に活性化し、反対側の脳で PGE<sub>2</sub> が増える様子を画像として取得しました。さらに、マイクログリア活性化や LPA 産生を抑える薬剤により、この反応と脳卒中後の両側性疼痛が抑制されました。本研究は、脳卒中後の痛みが両側へ広がる仕組みを示すとともに、生理活性分子の働きを組織内の「場所」と結びつけて理解するイメージング質量分析研究の意義を示す成果です。

本研究成果は、2026年5月20日に、英国の国際学術誌「*Communications Biology*」にオンライン掲載されました。



**図 1: 本研究の概要図** LPA はマイクログリアを介して脳梁内に炎症シグナルを広げ、反対側の脳の神経炎症・痛みにつながる。(BioRender、作成者：根山広行)

## 1. 背景

リゾホスファチジン酸 (LPA) は、細胞膜などに由来する脂質で、炎症、血管の働き、細胞の移動などを調節します。組織が傷つくと増えやすく、慢性的な痛みを強める分子としても注目されています。

本研究の出発点となった問いは、「脳卒中後になぜ痛みが起こり、しかもまれに左右両側へ広がるのか」でした。脳卒中後の痛みは通常、脳の損傷部位とは反対側の手足に現れます。しかし、まれに損傷側と同じ側にも痛みが生じ、鏡像のように両側へ広がることがあります（両側性疼痛、ミラーイメージペイン）。研究グループはこれまでに、マウスの脳卒中モデルでこの現象を再現し、LPA が関わることを示していました。一方で、LPA を含む痛み・炎症の信号が、脳内のどこを通過して反対側へ伝わるのかは不明でした。

## 2. 研究手法・成果

この問いに答えるため、研究チームは虚血・再灌流後のマウス脳をイメージング質量分析で解析しました。この技術では、組織上の分子をその場で測定し、LPA や  $\text{PGE}_2$  が「どこで増えているか」を画像として示せます。さらに、ミクログリアの活性化を免疫染色で調べ、分子の分布画像と細胞の反応を対応させました。解析の結果、LPA は損傷領域に加えて、左右の脳をつなぐ脳梁全体や、損傷とは反対側の脳領域にも増加していました（図 2B、白矢印）。これは、脳卒中後の炎症・痛み関連シグナルが、片側の損傷部位から脳梁を通過して反対側へ向かう可能性を示す画像です。さらに、痛みを強める炎症関連分子  $\text{PGE}_2$  も、反対側の大脳皮質で増加していました（図 2C、白矢印）。

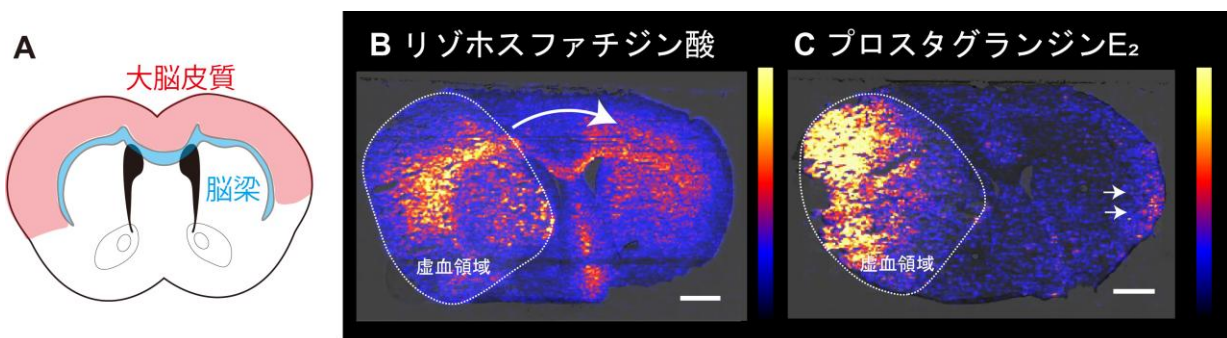


図2 イメージング質量分析を用いた生理活性脂質のイメージング画像  
(A) 脳領域の説明図 (B) リゾホスファチジン酸のイメージング画像  
(C) プロスタグランジン E2 のイメージング画像

画像を重ねて解析すると、LPA が増えた領域に沿うように、脳内免疫細胞であるミクログリアが活性化していることが分かりました。脳梁は左右の大脳半球をつなぐ通路です。そこで研究チームは、LPA がミクログリアを活性化し、その活性化が脳梁内で連続的に広がることで、炎症の信号が反対側の脳へ伝わると考えました。

この仮説を検証するため、LPA を脳梁へ直接少量投与しました。その結果、LPA の増加とミクログリア活性化は投与部位の周辺だけでなく、脳梁に沿って広がり、反対側の脳では  $\text{PGE}_2$  の増加も再現されました（図 3E）。この実験により、LPA がミクログリアを介して脳梁内の炎症反応を連続的に広げ、反対側の脳に痛み関連分子  $\text{PGE}_2$  の増加を引き起こすことを画像として示しました。

さらに、投与した LPA が単に脳梁全体へ拡散した可能性を確かめるため、安定同位体（※7）で標識した LPA を用いて分子の動きを追跡しました。投与した標識 LPA は注射部位周辺にとどまっていた一方で（図 3C、黄矢印）、標識されていない体内由来の LPA が脳梁全体で新たに増加していました（図 3D、白矢印）。これは、LPA そのものが遠くまで移動したのではなく、LPA シグナルが次の LPA 産生を呼び起こす連鎖反応が脳梁内で起きたことを示します。

## イメージング質量分析によるリゾホスファチジン酸伝播・神経炎症の可視化

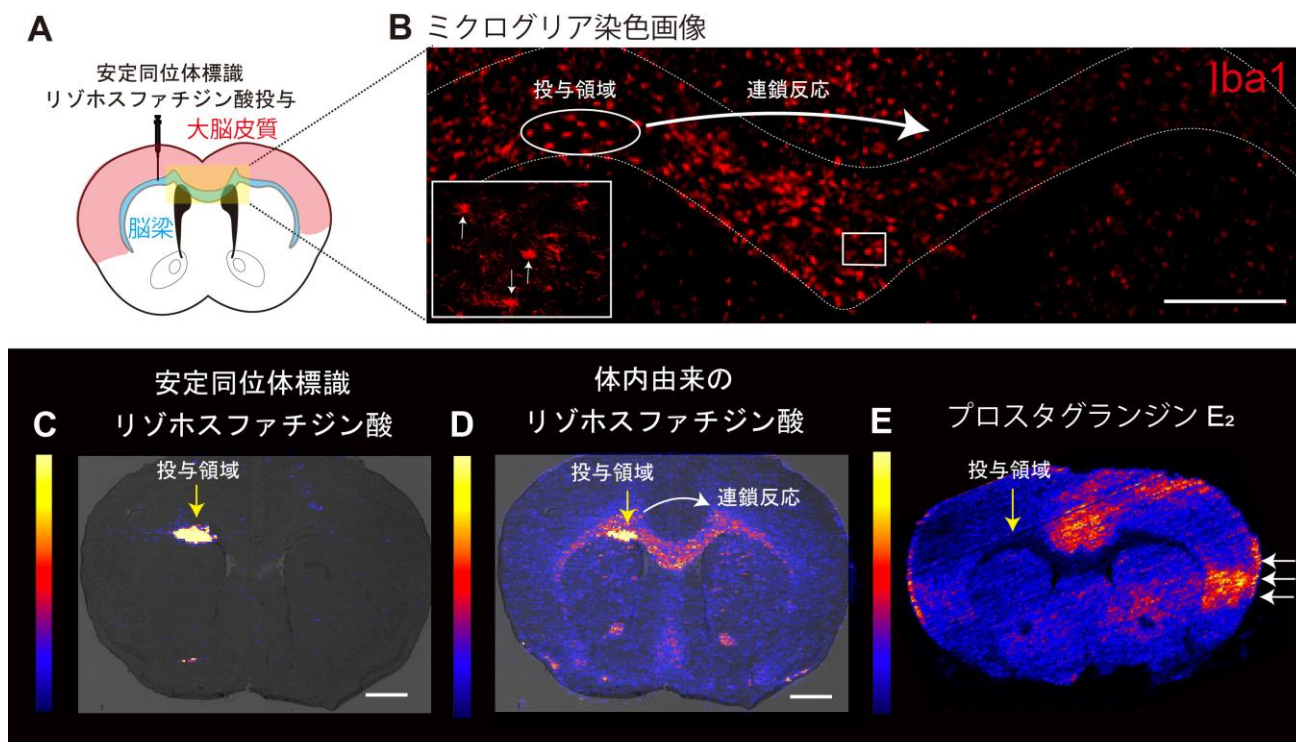


図3 リゾホスファチジン酸伝播・神経炎症の組織学的評価

(A) 安定同位体標識リゾホスファチジン酸投与実験の概要図

(B) Iba1（ミクログリアマーカー）の免疫染色画像 (C) 安定同位体標識 LPA のイメージング画像

(D) 内因性 LPA のイメージング画像 (E) プロスタグランジン E<sub>2</sub> のイメージング画像

この連鎖反応は、ミクログリア活性化を抑えるミノサイクリン投与により大きく抑制されました。また、LPA 産生阻害剤 PF8380 またはミノサイクリンを投与すると、脳卒中後に生じる両側性疼痛も抑制されました。これらの結果は、ミクログリア活性化と LPA 産生の連鎖が、痛みを両側へ広げる重要な経路であることを支持します。

以上から、本研究は、脳卒中後の片側の脳損傷を起点に、LPA 増加、ミクログリア活性化、脳梁を介した炎症の連続的な広がり、反対側脳での PGE<sub>2</sub> 増加、両側性疼痛へとつながる流れを明らかにしました。さらに、イメージング質量分析により、生理活性分子の局所的な増加、細胞応答、薬剤による抑制を、組織内の位置情報とともに評価できることを示しました。これは、病気の仕組みや薬の作用を「分子の地図」として理解するための重要な成果です。

### 3. 波及効果、今後の予定

本研究は、脳卒中後疼痛の治療標的として、LPA 産生やミクログリア活性化を抑える戦略の可能性を示しました。また、ミクログリアの過剰な活性化や脳梁の変化は、アルツハイマー病などの脳神経疾患でも報告されています。

今後は、今回見いだした「LPA がミクログリアを介して脳梁内を連鎖的に広がる仕組み」が、脳卒中後疼痛

以外の神経炎症や慢性疼痛でも働くかを検証します。あわせて、イメージング質量分析を用いて、疾患に関わる生理活性分子や薬剤の分布を画像として評価し、病態理解と治療法開発につなげることが期待されます。

#### 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、以下の研究費の支援を受けて実施されました。

##### 日本学術振興会 (JSPS)

###### 科学研究費助成事業 (KAKENHI)

- 「脳梁ミクログリアの活性化を介したミラーイメージペイン発症機構の解明」(25K18963)
- 「線維筋痛症モデルにおけるミクログリアを介したリゾホスファチジン酸分子機構の解明」(20K16511)
- 「LPA シグナル制御薬の慢性疼痛診断・治療基盤研究」(17H01586)
- 「eRNA-CAGE 法による全身性疼痛責任分子同定と DNA ワクチン疼痛治療研究」(19K21592)
- 「雌性特異的疼痛メモリーを保持した T 細胞サブセットによる脳-免疫相関機構」(21H03024)

##### 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)

###### 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業

- 「大型創薬研究基盤を活用した創薬オープンイノベーションの推進」(16am0101012j0005)

###### ムーンショット型研究開発事業

- 「炎症誘発細胞除去による 100 歳を目指した健康寿命延伸医療の実現」(25zf0127003h0005)
- 「健康寿命伸長にむけた腸内細菌動作原理の理解とその応用」(25zf0127007h0004)

###### 再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム

- 「胎児丸ごとの体外培養法を用いた次世代オルガノイドの開発」(25bm1123044h0003)

###### 革新的先端研究開発支援事業

- 「健康寿命の個体差・性差の分子基盤の理解と予測技術の創出」(25gm2010001h0002)

###### 新興・再興感染症研究基盤創生事業

- 「生体 CRISPR スクリーン法と宿主遺伝学を駆使したトキソプラズマ重要病原性因子コネクトーム情報に基づく新規孢子虫類原虫創薬シーズの探索」(25wm0325072h0002)

##### 科学技術振興機構 (JST)

###### 戦略的創造研究推進事業 (CREST)

- 「生命力を駆動するミトコンドリア糖代謝スイッチの解析技術」(JPMJCR24T6)

#### <用語解説>

※1: **イメージング質量分析**: 組織の切片上で分子の種類・量・位置を測定し、分子の分布を地図のように画像化する技術。

※2: **リゾホスファチジン酸 (LPA)**: 細胞膜などに由来する生理活性脂質。細胞表面の受容体に作用し、炎症や痛み、細胞の移動などを調節する。

※3: **虚血・再灌流**: 血流が一時的に止まった後、再び流れ始めること。本研究では、マウスで脳卒中後の状態を再現するために用いた。

※4: **脳梁**: 左右の大脳半球をつなぐ神経線維の束。左右の脳の情報のやりとりに関わる。

※5: **プロスタグランジン E2 (PGE<sub>2</sub>)** : 炎症、発熱、痛み、血管の広がりなどに関わる生理活性脂質。痛みを感じやすい状態にも関与する。

※6: **ミクログリア**: 脳や脊髄に存在する免疫細胞。炎症時に活性化し、病態の進行や修復に関わる。

※7: **安定同位体**: 通常の分子より質量がわずかに異なる、放射線を出さない同位体。質量分析で区別できるため、投与した分子の追跡に使える。

#### <研究者のコメント>

本研究で最も印象的だったのは、脳内で目に見えなかった炎症の流れを、LPA や PGE<sub>2</sub> という分子の画像として捉えられた点です。脳卒中後の痛みがなぜまれに両側へ広がるのかという問いに対し、LPA、ミクログリア、脳梁、PGE<sub>2</sub> が連動する様子を一つの流れとして示せたことに大きな意義があると考えています。

特に、標識 LPA を用いた実験により、投与した LPA そのものの拡散ではなく、体内由来の LPA が新たに増える様子を可視化できました。薬理的な実験とイメージング質量分析を組み合わせることで、生体内で働く生理活性分子の動きを「どこで起きるか」とともに理解できた点は、今後の病態解析や創薬研究にもつながると感じています。(根山 広行)

#### <論文タイトルと著者>

タイトル : Lysophosphatidic acid drives to mirror-image pain via corpus callosum-mediated propagation of inflammatory responses

(リゾホスファチジン酸は、脳梁を介した炎症伝播により両側性疼痛を引き起こす)

著者 : Hiroyuki Neyama, Ryoma Kizu, Rae Maeda, Hiroshi Ueda\*, and Yuki Sugiura\* (\*責任著者)

掲載誌 : *Communications Biology* DOI : <https://doi.org/10.1038/s42003-026-10261-5>