

「しびれ」による痛みのメカニズムを解明

-糖尿病や血流障害によるしびれ治療薬の開発に期待-

概要

糖尿病、血流障害、抗がん剤治療などで起こる「しびれ」を治す薬はありません。私達はしびれ動物モデルを新しく開発し、しびれの発生メカニズムを調べたところ、感覚神経にある痛みセンサー分子 TRPA1 が低酸素により過敏化し、しびれによる痛みを引き起こすことを明らかにしました。この成果により、今後、しびれの治療薬開発が期待できます。

1. 背景

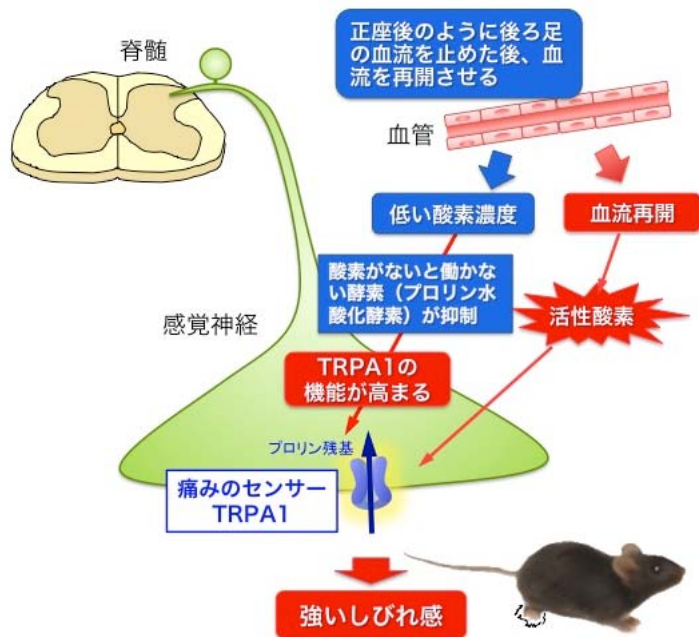
「しびれ」という感覚は、正座の後など誰しもが経験したことのある嫌な感覚で、ビリビリ、ピリピリといった感覚や虫が体の中を這うような感覚を感じたり、何か物を触ったりした時の感覚がなくなったりします。また、ひどいときにはお箸などの細かいものが持てなくなったり、転んでケガをする危険性が高まったりします。しびれは糖尿病、末梢神経障害、末梢閉塞性動脈疾患などの病気のほか、ある種の抗がん剤による治療でも起こります。しかし、しびれに効く薬は開発されておらず、しびれに悩まされている患者さんが非常にたくさんおられます。薬の開発が一向に進まない原因は、しびれを評価できる動物モデルがなく、その発生機構が全くと言っていいほど分かっていないことにありました。そこで私達は、まず、正座後のしびれに似せた動物モデルを開発し、しびれ発生機構を分子レベルから解析しました。

2. 研究手法・成果

マウスの片側の後ろ足をタコ糸で縛ることで血流を止め、15～60分後にそのタコ糸を切ることで、後ろ足の血流を再開させて、しびれを模しました。このように後ろ足を縛ったマウスでは、後ろ足の感覚がやがてなくなり、血流を再開させた直後には足の裏を激しく舐める行動が見られました。このマウスの行動は、長時間の正座後に足の感覚がなくなってしまうと同時に、足にビリビリとした強い痛みが走る感覚によく似た現象と考えています。

血流が一定時間止まった後に血流が再開すると、大量の活性酸素と呼ばれる体にダメージを与えたり、痛みを引き起こしたりする物質が発生することが知られています。私達は、感覚神経でこの活性酸素の存在を検知するセンサーとして機能している **transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1)** に着目しました。その結果、血流再開後に生じる足を舐めるような強いしびれは、活性酸素を捉えて消失させてしまう薬や、TRPA1 阻害薬、または TRPA1 の遺伝子をなくすことにより弱まり、私達の仮説通り、血流再開後に発生した活性酸素が感覚神経の TRPA1 を刺激することにより、痛みにも近い強いしびれ感が発生したのと考えています。

さらに、私達はその分子メカニズムを明らかにするため、TRPA1 を発現させた培養細胞やマウスから採取した感覚神経の細胞を用いた実験を行いました。これらの細胞を 30 分間、低酸素中に置いておき、その後、酸素濃度を元に戻すと同時に活性酸素である過酸化水素 (H₂O₂) を処置すると、過酸化水素による TRPA1 の反応が非常に強くなることを見つけました。この分子メカニズムとして、酸素がないと働かない酵素 (プロリン水酸化酵素) が、酸素濃度が低いために働かなくなり、その結果、TRPA1 の構造中にあるたった 1 つのアミノ酸残基が変化してしまう (プロリン残基の脱水酸化) ことで、TRPA1 の活性が異常に高まることを発見しました。



3. 波及効果

今まで全く原因が分からなかったしびれの分子メカニズムの 1 つを解明したことにより、しびれ治療薬を開発する目標が明らかになりました。TRPA1 阻害薬にはしびれによる痛みを改善する効果が期待されます。

4. 今後の予定

まず、TRPA1 阻害薬が実際にこれらの症状を改善するかを調べます。また、人間で「しびれ」を起こす糖尿病、閉塞性動脈疾患、抗がん剤などの病態動物モデルを作ること、さらに有効性の高い治療薬を見いだせる評価系を確立していく予定です。

<論文タイトルと著者>

Hypoxia-induced sensitization of TRPA1 in painful dysesthesia evoked by transient hindlimb ischemia/reperfusion in mice (マウスにおいて一過性後肢虚血/再灌流によって惹起される強いしびれには低酸素による TRPA1 感作が関与する)

Kanako So, Yuna Tei, Meng Zhao, Takahito Miyake, Haruka Hiyama, Hisashi Shirakawa, Satoshi Imai, Yasuo Mori, Takayuki Nakagawa, Kazuo Matsubara, Shuji Kaneko
Scientific Reports 6: 23261 (DOI: 10.1038/srep23261)

<用語解説>

Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1)

最初、ワサビの主成分にも反応することでワサビ受容体として発見されたイオンチャネル分子。感覚神経にあって冷覚や活性酸素種などで活性化して、痛みを起こす神経の興奮を起こす。