

アストロサイトー神経相互作用を介したノルアドレナリン神経による疼痛制御

吉原, 康平

<https://hdl.handle.net/2324/4784547>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (創薬科学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (3)

氏 名 : 吉原 康平

論文題名 : アストロサイトー神経相互作用を介したノルアドレナリン神経による疼痛制御

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

【序論】

脊髄後角は末梢からの感覚情報が入力するだけでなく、脳からの下行性神経による制御を受けており、感覚情報を処理し統合するうえで最も重要な場の一つである。脳幹の青斑核由来ノルアドレナリン (LC-NA) 神経から放出される NA は、神経細胞に作用し痛覚情報伝達を抑制することが知られており、当研究室では、 α_{1A} アドレナリン受容体を介した抑制性介在神経の活動上昇が侵害性熱刺激に対する鎮痛作用をもたらすことを明らかにした。一方で、脊髄後角にはグリア細胞のアストロサイトも数多く存在する。我々は、脊髄後角の新規アストロサイトサブセット(転写因子 Hes5 陽性)を同定し、Hes5 陽性アストロサイトが α_{1A} 受容体を介して下行性 LC-NA 神経シグナルを受容し、疼痛を促進的に制御することを見出した。よって、下行性 LC-NA 神経シグナルは脊髄の神経やアストロサイトに作用し疼痛を促進と抑制の両方向に制御すると考えられるが、そのメカニズムは不明である。そこで本研究では、両細胞間における相互作用に着目して、脊髄 NA による軽度機械性痛覚調節メカニズムの解析を行った。さらに、慢性ストレスにより誘発される痛覚過敏における NA シグナルの役割を明らかにすることで、アストロサイトー神経相互作用を介した下行性 LC-NA 神経による疼痛制御の生理学的意義の解明を試みた。

【結果・考察】

●軽度機械性痛覚調節における脊髄 NA の役割

脊髄に NA を投与した際の疼痛行動試験により、NA が低濃度の場合には軽度機械刺激に対する痛覚過敏を誘発し、一方で高濃度の場合には痛覚過敏の形成を抑制するという二相性の反応を示すことを明らかにした。そこで、NA による痛覚調節における Hes5 陽性アストロサイト α_{1A} 受容体の役割を調べるため、Hes5 陽性アストロサイトにおいて同受容体を欠損したマウス (*Hes5-CreERT2;Adrala^{flox/flox}*) を作製し、その効果を検討した。その結果、 α_{1A} 受容体欠損マウスでは低濃度 NA による痛覚過敏が完全に抑制された。よって、低濃度 NA は Hes5 陽性アストロサイトの α_{1A} 受容体に作用することで痛覚過敏を誘発することが示唆された。

続いて、NA による痛覚調節における抑制性介在神経 α_{1A} 受容体の役割を調べるため、抑制性介在神経において同受容体を欠損したマウス (*Vgat-Cre;Adrala^{flox/flox}*) を作製し、その効果を検討した。その結果、 α_{1A} 受容体を欠損したマウスでは高濃度 NA 投与により痛覚過敏が誘発された。よ

って、低濃度から高濃度 NA にかけて認められる痛覚過敏の減弱には、Vgat 陽性抑制性介在神経の α_{1A} 受容体が関与することが示唆された。

●Hes5 陽性アストロサイト由来アデノシンが抑制性介在神経の機能を抑制し痛覚過敏を誘発する

Hes5 陽性アストロサイトと抑制性介在神経は共に α_{1A} 受容体を介し NA シグナルを受容するにもかかわらず、痛覚調節に対しては正反対の効果を及ぼす。そのため、低濃度 NA 投与時には、Hes5 陽性アストロサイトが抑制性介在神経の機能を抑制するために痛覚過敏が生じるのではないかと考えた。そこで、アデノシン A_1 受容体に着目し、アデノ随伴ウイルスベクター (AAV) および CRISPR-Cas9 システムにより抑制性介在神経の同受容体を欠損した際の影響を検討した。その結果、 A_1 受容体を欠損したマウスでは、低濃度 NA 誘発性痛覚過敏が有意に抑制された。

● β_1 受容体を介したアストロサイトの応答が痛覚過敏を抑制する

β 受容体は α_{1A} 受容体と比べて NA に対する親和性が低く、また脊髄 β 受容体の薬理的活性化は、慢性疼痛モデルマウスにおいて痛覚過敏を抑制する。そのため、高濃度 NA は β 受容体を活性化することで痛覚過敏の形成を抑制するのではないかと考えた。急性脊髄スライスを用いた cAMP イメージングにより、アストロサイトが NA に応答し、その応答は β_1 受容体を介することを明らかにした。そこで、AAV-CRISPR-Cas9 システムを用いて脊髄後角アストロサイトの β_1 受容体を欠損した際の影響を検討したところ、同受容体欠損マウスでは高濃度 NA 投与により痛覚過敏が誘発された。よって、高濃度 NA はアストロサイトに作用し、痛覚過敏の形成を抑制する可能性が示された。

●慢性拘束ストレス処置による過敏応答における LC-アストロサイトシグナルの役割

拘束ストレスを慢性的に負荷すると、軽度機械刺激に対する痛覚過敏を生じる。そこで、下行性 LC-NA 神経の役割を調べるため、AAV を用いて同神経にジフテリア毒素受容体を発現させ、ジフテリア毒素投与することで下行性 LC-NA 神経選択的な除去を行った際の影響を検討した。その結果、下行性 LC-NA 神経を除去した場合には、慢性ストレス処置による痛覚過敏の形成が有意に抑制された。また、Hes5 陽性アストロサイトの α_{1A} 受容体を欠損した場合にも同様に、痛覚過敏の形成が有意に抑制された。

【総括】

本研究では、脊髄 NA が濃度依存的に α_{1A} 受容体と β_1 受容体を介して痛覚伝達を促進と抑制の両方向にそれぞれ制御するメカニズムを明らかにした。また、それらの制御は主に Hes5 陽性アストロサイトと Vgat 陽性抑制性介在神経が中心的な役割を担っており、両細胞間の相互作用および活動バランスが重要である可能性を見出した。さらに、ストレスによって誘発される痛覚過敏においても同様のメカニズムが働くことを明らかにし、その役割の一端を示した。