

## 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		
論文名	アストロサイト-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		
論文調査委員	主査	九州大学	教授 津田 誠
	副査	九州大学	教授 山田 健一
	副査	九州大学	教授 小柳 悟
	副査	国際医療福祉大学	准教授 齊藤 秀俊

## 論文審査の結果の要旨

令和4年2月2日（水）に主査および副査の計4名で吉原康平氏の論文審査を行った。吉原氏は本論文において、脊髄後角のアストロサイトと神経の相互作用に着目し、青斑核由来下行性ノルアドレナリン神経が痛覚を促進と抑制の両方向に制御するメカニズムを明らかにした。さらに、そのメカニズムがストレスによる痛覚調節にも重要であることを示し、生理学的な役割の一端を明らかにした。

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、吉原氏らは最近、 $\alpha_{1A}$  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。吉原氏らは、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 $\alpha_{1A}$ 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報告している。したがって、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った。そこで本論文では、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明を行った。

軽度機械性痛覚調節における脊髄NAの役割を検討した。その結果、低濃度NAにより軽度機械刺激に対する痛覚過敏が生じ、高濃度NAでは痛覚過敏が消失した。よって、脊髄NAはその濃度により2相性の応答を示すことが明らかになった。そこで、 $\alpha_{1A}$ 受容体シグナルを介したHes5陽性アストロサイトの役割を検討した。Hes5陽性アストロサイトにおいて $\alpha_{1A}$ 受容体が欠損したマウス（*Hes5-CreERT2;Adra1a<sup>flox/flox</sup>* マウス）を作製し、その効果を検証したところ、低濃度NAによる痛覚過敏が抑制された。さらに、薬理的な検討からHes5陽性アストロサイトの活性化はD-serineシグナルを介し痛覚過敏を誘発することを示した。Vgat陽性抑制性介在神経 $\alpha_{1A}$ 受容体の役割を調べるため、同神経において $\alpha_{1A}$ 受容体が欠損したマウス（*Vgat-Cre;Adra1a<sup>flox/flox</sup>* マウス）を作製し、その効果を検討したところ、高濃度NA投与によって疼痛閾値の低下が認められた。これらの結果から、低濃度NAはHes5陽性アストロサイトの作用を、高濃度NAはVgat陽性抑制性介在神経の作用を介して痛

覚を促進と抑制の両方向に制御することが示唆された。しかしながら、どちらの細胞も  $\alpha_{1A}$  受容体を発現することから、低濃度 NA は Vgat 陽性抑制性介在神経にも作用し得る。そこで吉原氏は、低濃度 NA による Hes5 陽性アストロサイトの活性化は Vgat 陽性抑制性介在神経の活動を抑制する何らかの因子を放出するのではないかと仮説を立て、アデノシン  $A_1$  受容体を介したシグナルの役割を検討した。アデノ随伴ウイルスベクター (AAV) および CRISPR-Cas9 システムを用いて Vgat 陽性抑制性介在神経の  $A_1$  受容体を欠損したマウスを作製し、その効果を検証した。その結果、同受容体欠損マウスでは低濃度 NA による痛覚過敏が抑制された。よって、低濃度 NA はアデノシンシグナルを介して Vgat 陽性抑制性介在神経の活動を抑制することで、Hes5 陽性アストロサイトの活動が優位になるために痛覚過敏を引き起こすことが示唆された。

続いて、高濃度 NA による痛覚過敏消失メカニズムについて検討した。吉原氏は、 $\beta$ アドレナリン受容体は  $\alpha_1$  受容体と比べて NA に対する親和性が低いこと、脊髄  $\beta$  受容体の活性化により神経障害性疼痛モデルにおける痛覚過敏が抑制されるという報告から、痛覚過敏の抑制に対する同受容体の役割を検討した。脊髄スライスを用いたアストロサイト cAMP イメージングにより、脊髄後角アストロサイトに機能的  $\beta_1$  受容体が発現することを見出した。そこで、AAV-CRISPR-Cas9 システムを使用し、脊髄後角アストロサイト選択的に  $\beta_1$  受容体を欠損したマウスを作製し、その効果を検証した。その結果、同受容体欠損マウスでは高濃度 NA により痛覚過敏が誘発されたことから、高濃度 NA はアストロサイト  $\beta_1$  受容体へ作用することで痛覚過敏を抑制することを示した。さらに、ストレス誘発性痛覚過敏モデルを用いた検討から、アストロサイト-神経相互作用を介した NA による痛覚調節メカニズムがストレスによる痛覚調節にも重要であることを示し、その生理学的な役割の一端を明らかにした。

以上、吉原氏はアストロサイト-神経相互作用を介して NA が濃度依存的に痛覚を促進と抑制の両方向に制御すること、さらに、同メカニズムはストレスによる痛覚調節にも重要であることを明らかにした。本内容は学位請求論文として価値ある内容であり、最終試験での主査および副査からの試問に対しても的確な回答を得た。したがって、本論文が博士（創薬科学）の学位に値すると認める。