

ー千里ライフサイエンス新適塾ー

「難病への挑戦」第29回会合

「痛みと痒みの慢性化メカニズムを
グリア細胞から探る」

講師 津田 誠（つだ まこと）

九州大学 大学院薬学研究院

ライフイノベーション分野 教授

産学官連携創薬育薬センター センター長

日時 2017年2月23日（木） 18:00～20:00

場所 千里ライフサイエンスセンタービル

講演会 8階 801・802号室 （18:00～19:00）

懇親会 6階 603・604号室 （19:00～20:00）

講演・懇親会ともに参加費無料

コーディネーター

山下 俊英（大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学 教授）

菊池 章（大阪大学大学院医学系研究科 分子病態生化学 教授）

主催：公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

〒 560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号

千里ライフサイエンスセンタービル20階

E-mail : dsp@senri-life.or.jp Tel: 06-6873-2001

<http://www.senri-life.or.jp>

痛みと痒みの慢性化メカニズムをグリア細胞から探る

九州大学 大学院薬学研究院

ライフイノベーション分野 教授

産学官連携創薬育薬センター センター長

津田 誠

生物は外界から多種多様な刺激を受け、それを脊髄後角で適切に情報処理・統合して脳へ伝達することで、刺激を正しく認知し、外界環境への適応、そして生体恒常性を維持することができる。しかし、炎症、神経系の障害や機能変化などにより、感覚系の秩序は乱れ、通常感覚シグナルが増強する、またある感覚刺激が違う感覚に変換されるなどモダリティーさえも破たんしてしまう場合がある。その代表例として、モルヒネに抵抗性を示す神経障害性疼痛の症状であるアロディニア（触刺激で痛みを誘発する）が挙げられる。そのメカニズムとして、ニューロンに加え、グリア細胞での機能変化が重要であることが基礎研究から明らかになっている。我々は、脊髄後角で活性化したミクログリアに高発現する ATP 受容体 P2X4R の発現や機能を抑制することで、アロディニアが著明に抑制され、脊髄後角ニューロンの機能異常も抑制されることを示した。また、P2X4R の活性化に必要な細胞外 ATP の放出源も特定し、それを制御することでアロディニアを抑制できることも明らかにし、神経障害後のアロディニアにミクログリアでの ATP シグナリングが重要であることを示した。

さらに最近我々は、アトピー性皮膚炎に代表される慢性的な痒みに脊髄後角のアストロサイトが関与することを見出した。同モデルマウスの脊髄後角では、掻痒皮膚デルマトームに一致した脊髄髄節においてアストロサイトが活性化し、その活性化を抑制することで慢性的な引掻き行動が抑制された。アトピー性皮膚炎モデルでは、痒み誘発因子ガストリン放出ペプチド（脊髄後角ニューロンに作用）による引掻き行動が増加し、興味深いことに、その増加はアストロサイトの活性化を抑制することで正常レベルまで回復した。したがって、アトピー性皮膚炎による痒みのシグナル異常に脊髄後角のアストロサイトが重要な役割を担うことを明らかにした。

本講演では、グリア細胞がもたらす痛みと痒みの慢性化について、最新の研究成果も交えて紹介し、それらのメカニズムと治療戦略コンセプトについて議論させていただきたい。

【講師略歴】

1998 年 星薬科大学 大学院薬学研究科 博士課程修了
1999 年 JST 特別研究員（国立医薬品食品衛生研究所配属）
2002 年 トロント小児病院 博士研究員
2004 年 厚生労働省 入省 （国立医薬品食品衛生研究所配属）
2005 年 九州大学 大学院薬学研究院 薬効解析学分野 助手
2006 年 同 薬理学分野 助教授（07 年より准教授）
2014 年 同 ライフイノベーション分野 教授（～現在）
2016 年 同 産学官連携創薬育薬センター センター長（併任，～現在）
2016 年 順天堂大学 大学院環境医学研究所 客員教授（併任，～現在）

【受賞】

2007 年 日本薬理学会 学術奨励賞
2007 年 文部科学大臣表彰 若手科学者賞
2007 年 日本神経化学会 最優秀奨励賞
2011~2013 年 九州大学研究活動表彰

【所属学会、研究会】

日本薬理学会（評議員），日本疼痛学会（理事），日本神経化学会（評議員），日本神経精神薬理学会（評議員），日本運動器疼痛研究会（評議員），北米神経化学学会（Society for Neuroscience），日本薬学会，日本神経科学学会，日本生化学会

【主要論文】（#: corresponding authors, *: equal contributors）

1. Masuda T, Ozono Y, Mikuriya S, Kohro Y, Tozaki-Saitoh H, Iwatsuki K, Uneyama H, Ichikawa R, Salter MW, **Tsuda M**#, Inoue K#. Dorsal horn neurons release extracellular ATP in a VNUT-dependent manner that underlies neuropathic pain. *Nat Commun* 7: 12529 (2016)
2. Kohro Y, Sakaguchi E, Tashima R, Tozaki-Saitoh H, Okano H, Inoue K, **Tsuda M**. A new minimally-invasive method for microinjection into the mouse spinal dorsal horn. *Sci Rep* 5: 14306 (2015)
3. Shiratori-Hayashi M, Koga K, Tozaki-Saitoh H, Kohro Y, Toyonaga H, Yamaguchi C, Hasegawa A, Nakahara T, Hachisuka J, Akira S, Okano H, Furue M, Inoue K, **Tsuda M**. STAT3-dependent reactive astrogliosis in the spinal dorsal horn

- underlies chronic itch. *Nat Med* 21: 927-931 (2015)
4. Masuda T, Iwamoto S, Yoshinaga R, Tozaki-Saitoh H, Nishiyama A, Mak TW, Tamura T, **Tsuda M**[#], Inoue K[#]. Transcription factor IRF5 drives P2X4R⁺-reactive microglia gating neuropathic pain. *Nat Commun* 5: 3771 (2014)
 5. Masuda T^{*}, **Tsuda M**^{*#}, Yoshinaga R, Tozaki-Saitoh H, Ozato K, Tamura T, Inoue K[#]. IRF8 is a critical transcription factor for transforming microglia into a reactive phenotype. *Cell Rep* 1, 334-340 (2012)
 6. Biber K^{*}, **Tsuda M**^{*}, Tozaki-Saitoh H^{*}, Tsukamoto K, Toyomitsu E, Masuda T, Boddeke H, Inoue K. Neuronal CCL21 up-regulates microglia P2X4 expression and initiates neuropathic pain development. *EMBO J* 30: 1864-1873 (2011)
 7. **Tsuda M**, Kohro Y, Yano T, Tsujikawa T, Kitano J, Tozaki-Saitoh H, Koyanagi S, Ohdo S, Ji RR, Salter MW, Inoue K. JAK-STAT3 pathway regulates spinal astrocyte proliferation and neuropathic pain maintenance in rats. *Brain* 134: 1127-1139 (2011)
 8. **Tsuda M**, Masuda T, Kitano J, Shimoyama H, Tozaki-Saitoh H, Inoue K. IFN- γ receptor signaling mediates spinal microglia activation driving neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 8032-8037 (2009)
 9. Tozaki-Saitoh H, **Tsuda M**, Miyata H, Ueda K, Kohsaka S, Inoue K. P2Y12 receptors in spinal microglia are required for neuropathic pain after peripheral nerve injury. *J Neurosci* 28: 4949-4956 (2008)
 10. Coull JA, Beggs S, Boudreau D, Boivin D, **Tsuda M**, Inoue K, Gravel C, Salter MW, De Koninck Y. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature* 438: 1017-1021 (2005)
 11. **Tsuda M**, Inoue K, Salter MW. Neuropathic pain and spinal microglia: a big problem from molecules in "small" glia. *Trends Neurosci* 28: 101-107 (2005)
 12. **Tsuda M**, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S, Mizokoshi A, Kohsaka S, Salter MW, Inoue K. P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. *Nature* 424: 778-783 (2003)
 13. **Tsuda M**, Koizumi S, Kita A, Shigemoto Y, Ueno S, Inoue K. Mechanical allodynia caused by intraplantar injection of P2X receptor agonist in rats: involvement of heteromeric P2X2/3 receptor signaling in capsaicin-insensitive primary afferent neurons. *J Neurosci* 20: RC90 (2000)