

平成22年度 ほくぎん若手研究者助成金 研究実績報告書

氏名	所属・職名	助成金額	
佐々木 淳	大学院医学薬学研究部(薬学)・助教	800,000 円	
研究課題名	難治性動的アロディニア発症に関与する T リンパ球浸潤が引き起こす脊髄後角の可塑的変化の分子基盤		
研究の概要	帯状疱疹は、感覚神経節に潜伏感染していたヒトヘルペスウイルス 3 が再増殖することで発症する有痛性の皮膚疾患である。衣服が擦れるなどの触刺激で激痛が生じる『動的アロディニア』は、その発症機序の大部分は不明であり、確立された治療薬はない。申請者らはこれまでに、ヒトヘルペスウイルス1をマウスに経皮接種することで帯状疱疹に類似した皮膚病変と難治性動的アロディニアが生じるマウスモデルの作出に成功している。その解析から、痛みの「関門」として最も重要な部位である脊髄後角に、末梢の免疫担当細胞であるはずの T リンパ球が著明に浸潤することを最近見出した。しかし、アロディニア発症におけるその役割は不明である。本研究の目的は、帯状疱疹後神経痛のマウスモデルを用いて、難治性動的アロディニアの発症における T リンパ球浸潤の役割を詳細に解析し、その分子メカニズムを探ることである。本研究により疼痛発生における T リンパ球の役割が明らかになることによって、ニューロン同士、あるいはニューロンーグリア細胞間のコミュニケーションに焦点を当てた従来の枠組みを超えた新しい発想に基づく疼痛発症機構を提案することが可能となり、学術的な意義は大きい。		
研究の成果	RT-PCR 法および免疫組織化学による解析から、帯状疱疹痛期および帯状疱疹後神経痛期の脊髄後角にヘルパー T 細胞(Th 細胞)とキラー T 細胞(Tc 細胞)が顕著に浸潤していることが明らかとなった。リンパ球遊走阻害薬 FTY720 の投与により脊髄後角への T リンパ球浸潤を抑制すると、動的アロディニアが抑制され、ミクログリアの活性化も抑制された。帯状疱疹痛マウスの脾臓から分離した Th 細胞を健常マウスに脊髄内投与すると動的アロディニアが生じたが、Tc 細胞の脊髄内投与では生じなかった。GeneChip マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析から動的アロディニア誘発遺伝子を探索した。Th1 サイトカインの interferon-gamma は、帯状疱疹痛マウスの脾臓から分離した Th 細胞のみならず帯状疱疹痛期、帯状疱疹後神経痛期の脊髄後角にも顕著に発現していた。健常マウスの脊髄内に interferon-gamma を投与すると 1 日後から動的アロディニアが生じ、少なくとも 10 日後まで持続した。以上の研究から、T リンパ球、特に Th 細胞の脊髄後角への浸潤がミクログリアの活性化を介して動的アロディニアの発症に関与することを明らかにし、T リンパ球が産生する動的アロディニア誘発分子として interferon-gamma を同定した。		
研究成果発表状況	◆ 学会報告 - Sasaki A., Shinoda A., Andoh T., Kuraishi Y.: T-lymphocyte infiltration and signaling in the dorsal spinal cord contribute to the development of dynamic allodynia in a murine model of herpetic pain. 8th IBRO World Congress of Neuroscience, 2011, 7, 14-18, Florence, Italy. (発表決定) - 篠田篤, 佐々木淳, 倉石泰: 帯状疱疹痛マウスでみられる脊髄後角への T リンパ球浸潤とその役割. 日本薬学会第 131 年会, 2011, 3, 28-30, 静岡.		
経費の執行状況	区分	執行額(円)	備考
	【物 品 費】		
	・実験用動物 (C57BL/6j 系マウス)	312,984	
	・試薬類 (RT-PCR 試薬など)	486,356	
	【その他】		
	・宅急便料金	660	
	【計】	800,000	