

札幌医学雑誌 84 (1-6) 40~41 (2015)

研究論文紹介

Suppression of bone marrow-derived microglia in the amygdala improves anxiety-like behavior induced by chronic partial sciatic nerve ligation in mice

PAIN 2014; 155(9): 1762-1772 doi: 10.1016/j.pain.2014.05.031

Sawada A, Niiyama Y, Akata K, Nagaishi K, Yamakage M, Fujimiya M

要旨 大脳辺縁系の一部である扁桃体は、不快情動の形成において重要な役割を担っている。我々は、神経障害性疼痛の慢性期に扁桃体中心核に集積する骨髄由来ミクログリアが IL-1 β を分泌して神経細胞に作用することで、慢性疼痛における不快情動の形成に関与することを明らかにした。

1. 研究背景と目的

神経障害性疼痛に代表される慢性疼痛は、不安・抑うつなどの不快情動を引き起こすが、その機序は明らかにされていない¹⁾。中枢神経系の免疫細胞であるミクログリアは、血液脳関門が不完全な胎生期に、脳内に移行した前駆細胞から分化した内在性ミクログリアと考えられてきた²⁾。しかし近年、外傷や神経変性疾患において、内在性ミクログリア以外に、血液脳関門を通過して血行性に脳内に侵入した骨髄由来単球細胞から分化した骨髄由来ミクログリアが神経細胞に影響を与え、さまざまな病態形成に関与することが報告されている²⁾。本研究は、神経障害性疼痛モデルマウスを用いて、神経障害性疼痛によって引き起こされる不安行動の発生機序に、脳内に集積する骨髄由来ミクログリアが関与するという仮説を証明し、骨髄由来ミクログリアの脳内への集積を抑制することで、神経障害性疼痛による不安行動の新たな治療戦略を提唱することを目的とした。

2. 慢性疼痛による不快情動と骨髄由来ミクログリア

Green fluorescent protein (GFP) トランスジェニックマウスの骨髄細胞を、C57BL/6 マウスに骨髄移植して、骨髄細胞が GFP 陽性細胞に置き換わった GFP キメラマウスを作製した。これにより GFP を発現する細胞を骨髄由来細胞として同定することが可能となる。GFP キメラマウスに坐骨神経部分結紮を行い、神経障害性疼痛モデルマウス (モデル群) を作製した。また、坐骨神経の剖出のみを行うシャムマウス (シャム群) と侵襲を一切与えないナイーブマウス (ナイーブ群) を作製した。モデル群で、神経結紮翌日より 28 日後まで、神経障害性疼痛の発症を認めた。また、モデル群で、神経結紮 28 日後に不安行動が観察され、さらに免疫染色により、骨髄由来ミクログリアが扁桃体中心核に

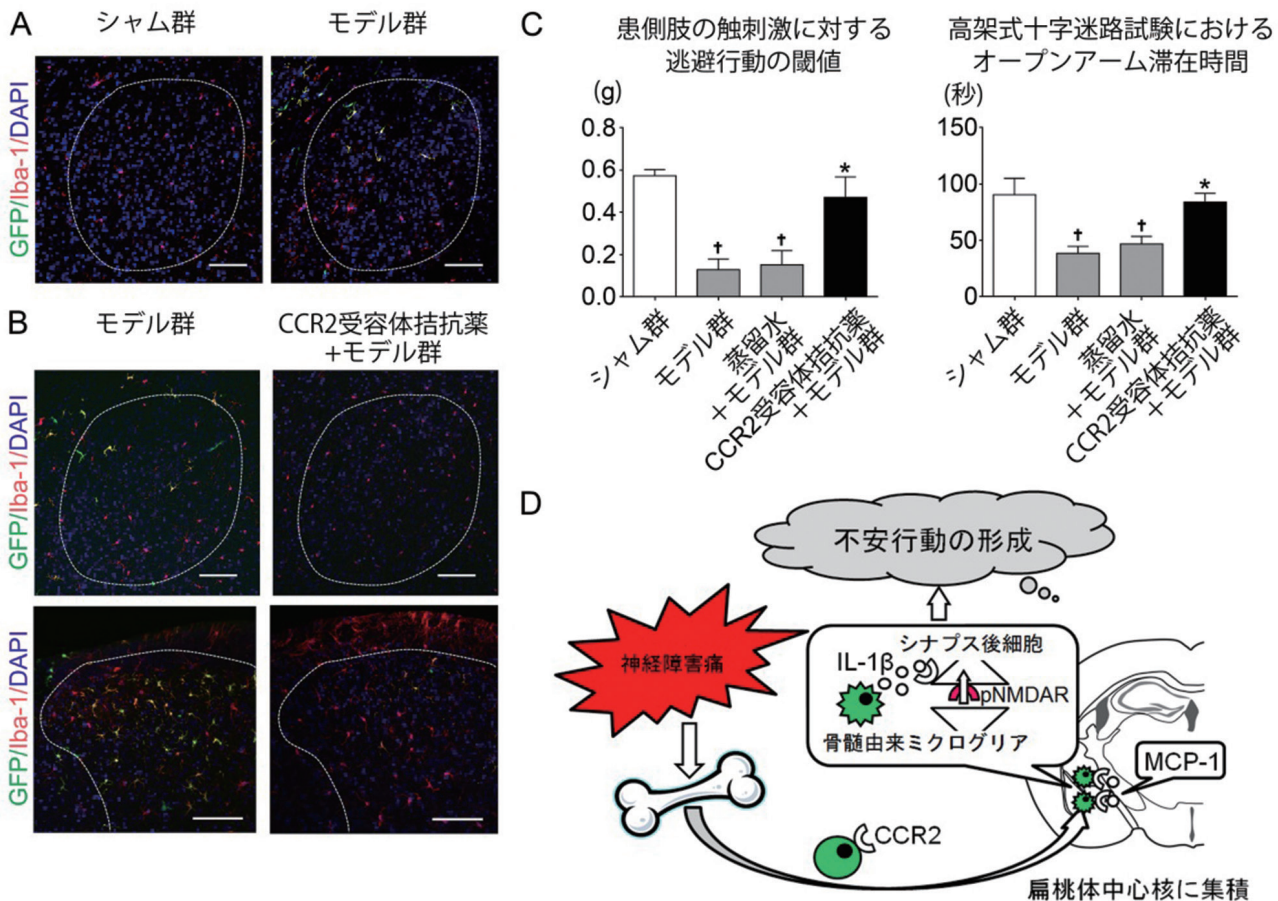
集積することが明らかになった (図. A.)。

3. 扁桃体中心核における骨髄由来ミクログリア

神経結紮 28 日後に扁桃体中心核の内在性ミクログリアと骨髄由来ミクログリアを分別単離し、RT-PCR を用いて炎症性サイトカインとケモカイン受容体の mRNA の発現を解析した。その結果、骨髄由来ミクログリアでは、内在性ミクログリアと比較して炎症性サイトカイン IL-1 β とケモカイン受容体 CCR2 の mRNA の発現が増加することが明らかになった。神経結紮 21 日後から 28 日後まで 1 日 2 回、CCR2 受容体拮抗薬を経口投与し、神経障害性疼痛および不安行動の変化を解析した。その結果、モデル群において骨髄由来ミクログリアの扁桃体中心核および脊髄後角への集積は抑制され (図. B.)、神経障害性疼痛および不安行動が改善することが明らかになった (図. C.)。神経結紮 28 日後に IL-1 受容体拮抗薬を扁桃体中心核に直接投与し、神経障害性疼痛および不安行動の変化を解析した。その結果、神経障害性疼痛は改善しなかったが、不安行動が改善することが明らかになった。

4. 慢性疼痛による不快情動の新たな治療戦略

大脳辺縁系の一部である扁桃体は、不快情動の形成において重要な役割を担っている³⁾。特に痛みに伴う不快情動の形成に、扁桃体のシナプスの可塑的変化が深く関わっている⁴⁾。本研究の結果から、我々は神経障害性疼痛による不安行動の形成機序を図. D. のように考えている。つまり、神経障害性疼痛の慢性期に扁桃体中心核の神経細胞の MCP-1 が増加することで、CCR2 を発現した骨髄由来ミクログリアが扁桃体中心核に集積し、IL-1 β を介して扁桃体のシナプス後細胞に作用し、NMDA 受容体をリン酸化することで興奮性シナプス後



A. モデル群の扁桃体中心核 (点線内) に骨髄由来ミクログリア (黄色) の集積を認める。

B. CCR2 受容体拮抗薬の投与により, モデル群における骨髄由来ミクログリアの扁桃体中心核および脊髄後角への集積が抑制された。

C. CCR2 受容体拮抗薬の投与により, モデル群における神経障害性疼痛および不安行動は改善した。

平均値 \pm 標準偏差 (n=6). *P < 0.001: モデル群, 蒸留水+モデル群.

†P < 0.001: シヤム群. D. 骨髄由来ミクログリアを介した神経障害性疼痛による不安行動の形成機序 (模式図)

電流が増強し, 神経障害性疼痛による不安行動が形成されると考えている。また, 本研究により, CCR2 受容体拮抗薬により骨髄由来ミクログリアの扁桃体中心核への集積を抑制する, または IL-1 受容体拮抗薬の投与により NMDA 受容体のリン酸化を抑制することで神経障害性疼痛による不安行動が改善することが明らかになっており, CCR2 受容体拮抗薬と IL-1 β 受容体拮抗薬は, 慢性疼痛による不快情動の新たな治療薬となる可能性がある。

5. 参考文献

- 1 McWilliams LA, et al. PAIN 106: 127-133, 2003.
- 2 Saijo K, et al. Nat Rev Immunol 2011; 11: 775-787.
- 3 Phelps EA, et al. Neuron 2005; 48: 175-187.
- 4 Avratos C, et al. J Neurosci 2013; 33: 16262-16267.

札幌医科大学麻酔科学講座

助教 澤田 敦史

略歴

平成 26 年 札幌医科大学大学院博士課程 修了

札幌医科大学麻酔科学講座 特任助教

平成 27 年 カリフォルニア大学サンディエゴ校麻酔科学

講座 Visiting Assistant Professor