

2022 年度  
創発的研究支援事業 年次報告書

|        |                                |
|--------|--------------------------------|
| 研究担当者  | 藤井 敬之                          |
| 研究機関名  | 九州大学大学院医学研究院                   |
| 所属部署名  | 神経内科学                          |
| 役職名    | 助教                             |
| 研究課題名  | Plexin 経路制御による神経障害性疼痛治療開発      |
| 研究実施期間 | 2022 年 4 月 1 日～2023 年 3 月 31 日 |

**研究成果の概要**

本研究の目的は、神経障害性疼痛の発症・維持に関わる Semaphorin (SEMA)/Plexin 経路を明らかにし、その経路を標的とした新規薬剤を開発することにより、神経障害性疼痛患者における疼痛の緩和と QOL の改善を目指すことである。2021 年度に神経障害性疼痛患者の血清中と感覚神経組織で SEMA3E の発現が上昇し、特にマクロファージで顕著であることを見出した。2022 年度は、この SEMA3E が実際に疼痛の発症・維持に関わっているかを、神経障害性疼痛モデルマウスを用いた動物実験、マウス後根神経節 (DRG) ニューロンを用いた細胞実験を通して明らかにした。まず、坐骨神経部分結紮 (PSL) 処置した神経障害性疼痛モデルマウスの末梢神経組織での SEMA の発現を免疫組織化学染色 (IHC) により評価した。さらに、PSL 処置した神経障害性疼痛モデルマウスに SEMA blocking 抗体を腹腔内投与し、von Frey test にて機械性痛覚過敏を評価した。In vitro では、マウス初代培養 DRG ニューロンにリコンビナント SEMA3E を添加し、神経突起伸長を評価した。IHC では、神経障害性疼痛モデルマウスの末梢神経組織で SEMA3E の発現が亢進しており、特に炎症性マクロファージで顕著であった。SEMA3E blocking 抗体投与により、坐骨神経と DRG における炎症性マクロファージの数が有意に低下し、神経障害性疼痛モデルマウスの痛覚過敏も緩和した。SEMA3E 添加群の DRG ニューロンにおいて、非添加群と比較し、神経突起伸長が有意に阻害された。これらの結果から、神経障害部位での SEMA3E の発現上昇が、炎症性マクロファージの集簇を誘導し、神経障害性疼痛を惹起させ、さらには神経再生を阻害すると示唆された。