



侵害受容と鎮痛制御においてオレキシン神経の活動が果たす役割 ～覚醒度によって痛みの感じ方が変化する仕組み～

日本医療研究開発機構 (AMED)・革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクトの支援により、名古屋大学環境医学研究所 (所長: 山中宏二) の山中 章弘 (やまなかあきひろ) 教授を中心とする研究グループは、視床下部において、オレキシン^{注1}と呼ばれる物質を産生する神経 (オレキシン神経) の活動が、痛みの制御に関わっていることを明らかにしました。

今回の研究では、①オレキシン神経を選択的に欠損させた遺伝子改変マウスでは痛みを感じやすくなること、②オレキシン神経を選択的に活性化させると痛みを感じにくくなること、③痛みを感じる過程でオレキシン神経の活動が大きく上昇すること、の3点を示しました。特に、ファイバーフォトメトリー^{注2}と呼ばれる光学装置を用いることで、覚醒下の動物においてオレキシン神経の活動測定を行い、痛みを感じる過程におけるオレキシン神経活動パターンを明らかにしたことは大きな進歩です。これまで、オレキシン神経は主に睡眠・覚醒に関する機能が知られていましたが、今回の研究結果は睡眠・覚醒と痛みとの関連性を示しており、覚醒度によって痛みの感じ方が変化する仕組みの一部を明らかにしたものとと言えます。

本研究により、オレキシン神経を標的とした新たな痛み治療への応用が期待できます。

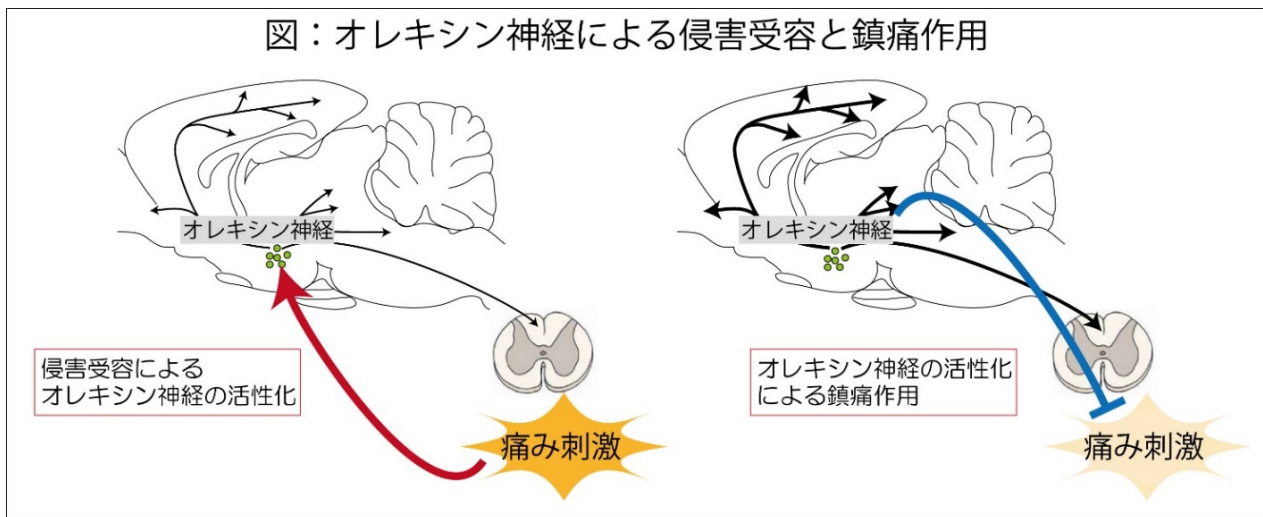
この研究成果は、平成 28 年 7 月 7 日 (日本時間) に米国の専門誌「*Scientific Reports*」に掲載されます。

【ポイント】

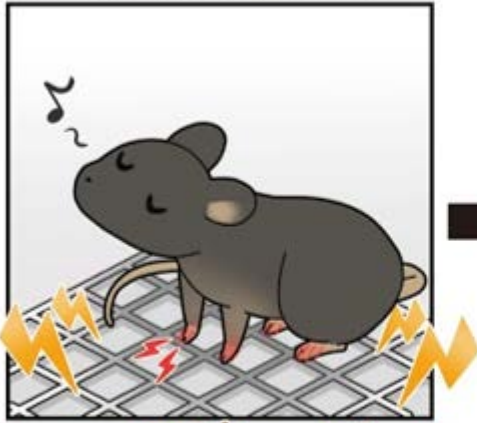
- ・ 視床下部に存在するオレキシン神経が活動すると、痛みを感じにくくなることが明らかとなった。
- ・ オレキシン神経が痛みを感じる過程において、活性化されることを見いだした。
- ・ スポーツなどの運動活動時や興奮時には、オレキシン神経活動が上昇していると考えられ、痛みを感じにくくなるが、落ち着いてくると痛みを感じ始める。この覚醒と痛みとの関連のメカニズムが明らかになった。

【研究背景と内容】

オレキシン神経は視床下部に存在し、そこから脳と脊髄のほとんどの領域に軸索を投射している。オレキシン神経が欠損すると、覚醒を維持出来ずに場所や時間を選ばずに眠ってしまう「ナルコレプシー」という睡眠障害になることから、オレキシン神経細胞が覚醒の維持に重要であることが明らかになっている。合成したオレキシンペプチドが薬理作用として鎮痛効果を有することは知られていたが、オレキシン神経活動が痛みの知覚においてどのような役割があるかは十分知られていなかった。今回、オレキシン神経を時期特異的に欠損させることが可能な遺伝子改変マウスと、薬理遺伝学^{注3}という新しい実験手法を用いてオレキシン神経活動を特異的に活性化したときに痛みの感じ方がどのように変化するのかについて調べた。その結果、オレキシン神経が欠損すると痛みを感じやすくなり、普段は痛みとして感じないような刺激でも痛く感じるようになる。逆に、オレキシン神経を活性化させると、痛みを感じにくくなるために、痛みを感じるような刺激でも痛さを感じないようになる。さらに、ファイバーフォトメトリという手法を用いて解析したところ、痛みを感じる過程においてオレキシン神経細胞が活動していることを突き止めた。これらことから、痛みの知覚におけるオレキシン神経の役割が明らかとなった。



いつもは耐えられる
電気刺激による痛みでも



オレキシン神経が欠損すると……



運動時は痛みを感じにくい



安静時に痛みを感じる



【成果の意義】

スポーツなど興奮して活動している時は、怪我をしてもそれほど痛みを感じないが、その後、落ち着いてきた時にズキズキと痛みを感じ始めるメカニズムの一つに、オレキシン神経活動が関わっていることを、実験動物を用いた研究によって明らかにした。

【用語説明】

注1) オレキシン：

脳の視床下部に発現するペプチド性神経伝達物質。この神経細胞が、脳内から欠損すると睡眠障害ナルコレプシーを発症する。覚醒レベルを上昇させ、覚醒を維持するのに重要な役割を担っている。

注2) ファイバーフォトメトリ：

光を用いて、脳内の特定神経活動をリアルタイムで測定する技術。特定神経細胞に活動が上昇すると蛍光強度が上昇するタンパク質を発現させ、そこに光を照射して蛍光タンパク質からの蛍光強度を測定することで、神経活動レベルを計測できる。

注3) 薬理遺伝学：

薬理作用のない化学物質が結合する受容体を人工的に作成し、この受容体を特定の神経細胞に発現させることで、その神経活動を操作する技術。近年神経科学の研究によく使われるようになった。

【論文に関する情報】

“The integrative role of orexin/hypocretin neurons in nociceptive perception and analgesic regulation”

著者：犬束歩^{1*}、山下哲^{1*}、チョドリ・スリカンタ¹、中井淳一²、大倉正道²、田口徹¹、山中章弘¹

1. 名古屋大学 環境医学研究所 ストレス受容・応答研究部門 神経系分野Ⅱ

2. 埼玉大学 脳科学研究所埼玉大学 理工学研究科/脳末梢科学研究センター

*犬束歩 現所属：自治医科大学 医学部 神経脳生理学部門

*山下哲 現所属：鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 統合分子生理学

掲載誌： *Scientific Reports*