

2023 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	2023 年 4 月 1 日～2024 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 年度と 2022 年度に、神経障害性疼痛患者とモデルマウスの神経障害部位で SEMA3E の発現が上昇し、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ことを見出した。2023 年度では、SEMA3E が痛覚ニューロンに発現している特異的受容体である Plexin D1 に結合することで、痛覚ニューロンにおいて、どのような遺伝子発現変化が起こるかを検討した。発現が上昇する遺伝子として *S100A9* を見出したが、ニューロンで *S100A9* が増加した場合、電位依存性ナトリウムチャンネル Nav1.7 の発現を上昇させるとともに、ニューロン外にも分泌され、炎症性マクロファージを集簇させることが報告されていることから、*S100A9* が疼痛惹起に寄与している可能性が示唆された。実際、神経障害性疼痛患者の後根神経節組織では *S100A9* の発現が対照群と比較して上昇していた。さらに、SEMA3E が痛覚ニューロンに結合することで、神経軸索突起伸長を促進する機能を有する *Sema7A*、*Dync1h*、*Faim2* の発現が低下することを見出し、これらの変化が SEMA3E による神経伸長阻害の要因になっている可能性が示唆された。そして、これらのニューロンの遺伝子変化は、SEMA3E 阻害抗体を添加することでリセットされることから、SEMA3E 阻害抗体の投与は疼痛の発症を抑制するとともに、神経再生の促進に寄与する可能性があると考えられた。