

特集 1 心と体を繋ぐグリア細胞—基礎から臨床まで

1. ノルアドレナリンによる痛覚制御機構： グリア細胞を介する新しいメカニズム

津田 誠*

抄録：青斑核のノルアドレナリン (NA) 神経は、恐怖や不安、覚醒、ストレスなどへの関連性が示されている。加えて、同神経は末梢からの痛覚刺激で興奮する。青斑核 NA 神経は上行性だけでなく、脊髄後角へ下行性に軸索を投射し、同部位で放出された NA が末梢からの痛覚伝達を抑制すると考えられている。脊髄後角には、脳と同様に神経だけでなく、グリア細胞が豊富に存在する。最近筆者らは、脊髄後角の表層に限局したアストロサイトサブセットを発見し、同サブセットが皮膚への痛覚刺激によって細胞内カルシウム上昇を誘発することを明らかにした。このカルシウム応答は青斑核の下行性 NA 神経を介しており、軽度機械刺激に対する痛覚過敏行動を誘発した。本稿では、脳から脊髄後角への下行性痛覚制御システムにおいて、上記アストロサイトサブセットを介する新しい調節機構を概説する。

日本生物学的精神医学会誌 32 (1) : 2-5, 2021

Key words : astrocyte, Hes5, noradrenaline, spinal cord, pain hypersensitivity

はじめに

青斑核のノルアドレナリン (noradrenaline : NA) 神経は、恐怖や不安、覚醒、ストレスなどに関連することが示されている。加えて、同神経は末梢からの痛覚刺激で強く興奮する。青斑核 NA 神経は上行性だけでなく、脊髄後角へ下行性に軸索を投射し、同部位で放出された NA が末梢からの痛覚伝達を抑制することが知られている。脊髄後角には、脳と同様に神経だけでなく、グリア細胞も豊富に存在している。しかし、青斑核からの下行性 NA 神経シグナルによる脊髄後角グリア細胞の調節機構、さらにその感覚情報伝達における役割はわかっていなかった。最近筆者らは、脊髄後角の表層領域に存在するアストロサイトサブセットを発見し、同サブセットが下行性 NA 神経により機能調節されることを明らかにした⁴⁾。本稿では、そのメカニズムについて概説する。

1. 脊髄後角表層のアストロサイトサブセット

脳や脊髄に広く分布するアストロサイトは、従来、ほぼ均一な細胞集団と考えられてきたが、近年の研究により、線条体や海馬、大脳皮質などの脳領域ごとに形態や遺伝子発現、機能が異なることが報告され、その多様性が注目されている³⁾。脊髄では、生後初期のマウスにおいて前角選択的なサブセットの存在が報告され¹⁰⁾、運動神経回路の発達に重要な集団も同定されている⁶⁾。一方、成体マウスの脊髄では、後角第 I から III 層外側の表層領域選択的に分布するアストロサイトサブセット (転写因子 Hes5 を発現する) が最近の筆者らの研究から発見された⁴⁾。興味深いことに、脳での Hes5 陽性アストロサイトは比較的広範に分布しており、同サブセットの領域特異性は脊髄において特徴的であった。

脊髄後角の表層は末梢皮膚などからの痛覚信号が入力する領域であり、痛覚刺激による後角アストロサイトでの細胞内カルシウム応答が過去に報告されている^{8, 11)}。Hes5 陽性アストロサイトでも、マウス後肢皮内へのカプサイシン投与による一次求心性痛

Pain regulation by noradrenaline : a new mechanism through glial cells

*九州大学大学院薬学研究院薬理学分野 (〒 812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1) Makoto Tsuda : Department of Molecular and System Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University. 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

【津田 誠 E-mail : tsuda@phar.kyushu-u.ac.jp】

覚神経の刺激後に、カルシウム応答が誘発された⁴⁾。しかし興味深いことに、アストロサイトでのカルシウム応答は、程度は弱いものの、測定側脊髄後角と反対側後肢へのカプサイシン投与によっても認められた。すなわち、末梢への痛覚刺激による脊髄後角アストロサイトの活性化は、同側の一次求心性神経由来シグナルだけでなく、他の経路を介するシグナルも関与することが示唆された。

2. 下行性 NA 神経系の関与

脊髄後角アストロサイトを活性化する経路として、脳幹から両側脊髄後角へと投射する下行性神経系に着目した。下行性神経から放出される代表的なモノアミンは、NA とセロトニンである。急性単離脊髄スライス標本を用いたカルシウムイメージングから、NA がアストロサイトで強いカルシウム応答を引き起こし、その責任受容体はアドレナリン α_{1A} 受容体であることが判明した⁴⁾。In vivo においても、カプサイシンによる後角表層アストロサイトでのカルシウム応答は α_{1A} 受容体拮抗薬シロドシンで著減し、さらに、青斑核の下行性 NA 神経に対する神経毒 DSP-4 によっても抑制されたことから、脊髄後角アストロサイトの活性化には青斑核の下行性 NA 神経が重要であることが示された。また、hM3Dq による DREADD 法 (以降、Gq-DREADD と記載) にて青斑核の下行性 NA 神経を賦活した場合、同様に後角表層アストロサイトでカルシウム応答が観察されたことから、この見解は強く支持される。

3. Hes5 陽性アストロサイトの活性化と体性感覚情報伝達の変化

青斑核の下行性 NA 神経は脊髄後角で痛覚伝達を抑制するとされている。しかし驚くべきことに、Hes5 陽性アストロサイトでのカルシウム上昇を Gq-DREADD 刺激で誘起したところ、マウス後肢への von Frey フィラメントによる軽度機械性刺激への過敏行動 (以降、痛覚過敏と記載) が出現した⁴⁾。さらに、カプサイシン後肢投与による痛覚過敏は DSP4 処置マウスや Hes5 陽性アストロサイト選択的 α_{1A} 受容体欠損マウスで抑制された。これらの結果は、青斑核の下行性 NA 神経には脊髄後角で痛覚伝達を促進する作用があることを示唆している。それを強く支持するように、無処置マウスに NA を脊髄くも膜下腔内投与しても、やはり痛覚過敏が誘発される。一方、これまでの定説であった NA の鎮痛

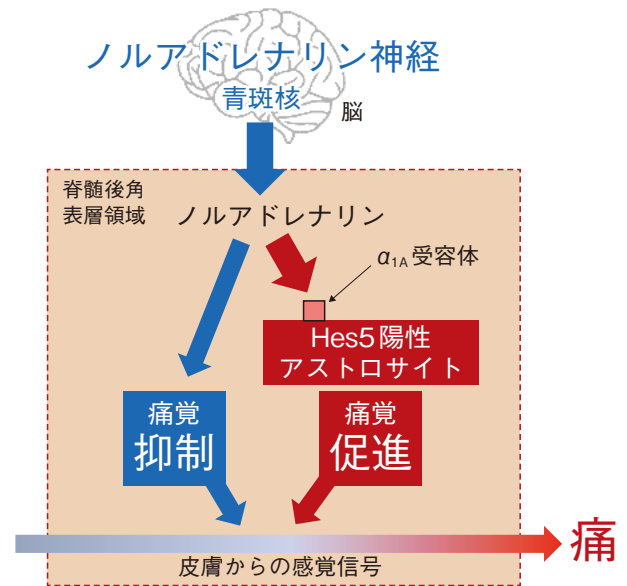


図 Hes5 陽性アストロサイトを介する脊髄後角の新しい痛覚制御

青斑核から脊髄後角に投射する下行性 NA 神経は、痛覚を抑制する作用だけでなく、Hes5 陽性アストロサイトサブセットの α_{1A} 受容体を介した痛覚促進作用も有する。

作用との関係は今後詳細に明らかにすべき点であるが、鎮痛作用に必要な NA の用量 (脊髄くも膜下腔内投与) は、痛覚過敏を起こす用量の 100 倍以上高いことから^{2, 4)}、正常時における下行性 NA 神経の主な役割は痛覚を過敏化することではないかと筆者らは考えている (図)。

アストロサイトを介する痛覚過敏は、IP3 受容体タイプ 2 の欠損マウスで抑制され、また、グリア伝達物質の放出を阻害するドミナントネガティブ SNARE の発現マウスでも抑制された⁴⁾。さらに、NMDA 受容体拮抗薬も抑制効果を有していたことから、アストロサイト由来の液性因子として NMDA 受容体に作用する D-セリンが有力な候補であろう。事実、アストロサイトの D-セリン放出は IP3 受容体タイプ 2 と SNARE 依存的であり^{7, 9)}、Hes5 陽性アストロサイト刺激による痛覚過敏は NMDA 受容体の D-セリン作用部位阻害薬 DCK によって抑制された。また、野生型マウスへの D-セリン髄腔内投与によって痛覚過敏が出現した¹⁾。さらに、青斑核の下行性 NA 神経を賦活するカプサイシン刺激による痛覚過敏も、DCK により顕著に抑制された。以上より、Hes5 陽性アストロサイトから放出された D-セリンが脊髄後角神経の NMDA 受容体を活性化することで痛覚過敏が誘発されるというメカニズムが想定される。

4. 慢性疼痛への関与

Hes5 陽性アストロサイトを介する痛覚過敏は、慢性疼痛である神経障害性疼痛モデルマウスでも出現する。しかし、Hes5 陽性アストロサイト α_{1A} 受容体欠損マウスでは、神経損傷後の痛覚過敏が野生型マウスと同様に発症した⁴⁾。下行性 NA 神経を除去したマウスにおいても神経障害性疼痛が出現することを併せて考慮すると¹⁾、Hes5 陽性アストロサイトの α_{1A} 受容体は神経障害性疼痛には関与しないことが示唆される。しかし、Hes5 陽性アストロサイトの α_{1A} 受容体以外のシグナルが神経障害性疼痛へ関わるか否かは今後の検討課題である。

一方で、抗うつ薬のデュロキセチンは、下行性 NA 神経終末の NA トランスポーターを阻害し、脊髄後角での NA レベルを増加することで鎮痛作用を示すとされている⁵⁾。興味深いことに、デュロキセチンの鎮痛効果は Hes5 陽性アストロサイト α_{1A} 受容体欠損マウスで増強された⁴⁾。すなわち、Hes5 陽性アストロサイトの α_{1A} 受容体が、デュロキセチンの鎮痛効果を負に制御していることが示唆された。

本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。また、開示すべき利益相反は存在しない。

5. まとめ

青斑核の下行性 NA 神経は、これまで痛覚を抑制的に調節すると考えられてきたが、脊髄後角の Hes5 陽性アストロサイトサブセットの役割から、痛覚を促進するという同 NA 神経の新しい調節機構が明らかになった。その生理学的意義については今後の重要な課題であるが、侵害刺激を受けた生体の一種の防御システムに関与する可能性を考えている。また、Hes5 陽性アストロサイト α_{1A} 受容体シグナルを遮断することで、慢性疼痛に対する鎮痛薬デュロキセチンの作用が強まったことから、同受容体を選択的に抑制する薬物が開発されれば、既存薬の鎮痛作用を高める新しい医薬品となりえることが期待される。

文 献

- 1) Huang J, Gadotti VM, Chen L, et al (2019) A neuronal circuit for activating descending modulation of neuropathic pain. *Nat Neurosci*, 22 : 1659-1668.
- 2) Hylden JL and Wilcox GL (1983) Pharmacological characterization of substance P-induced nociception in mice : modulation by opioid and noradrenergic agonists at the spinal level. *J Pharmacol Exp Ther*, 226 : 398-404.
- 3) Khakh BS and Sofroniew MV (2015) Diversity of astrocyte functions and phenotypes in neural circuits. *Nat neurosci*, 18 : 942-952.
- 4) Kohro Y, Matsuda T, Yoshihara K, et al (2020) Spinal astrocytes in superficial laminae gate brainstem descending control of mechanosensory hypersensitivity. *Nat Neurosci*, 23 : 1376-1387.
- 5) Kremer M, Yalcin I, Goumon Y, et al (2018) A dual noradrenergic mechanism for the relief of neuropathic allodynia by the antidepressant drugs duloxetine and amitriptyline. *J Neurosci*, 38 : 9934-9954.
- 6) Molofsky AV, Kelley KW, Tsai HH, et al (2014) Astrocyte-encoded positional cues maintain sensorimotor circuit integrity. *Nature*, 509 : 189-194.
- 7) Mothet JP, Pollegioni L, Ouanounou G, et al (2005) Glutamate receptor activation triggers a calcium-dependent and SNARE protein-dependent release of the gliotransmitter D-serine. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102 : 5606-5611.
- 8) Sekiguchi KJ, Shekhtmeyster P, Merten K, et al (2016) Imaging large-scale cellular activity in spinal cord of freely behaving mice. *Nat Commun*, 7 : 11450.
- 9) Tanaka S, Suzuki K, Watanabe M, et al (1998) Up-regulation of a new microglial gene, mrf-1, in response to programmed neuronal cell death and degeneration. *J Neurosci*, 18 : 6358-6369.
- 10) Tsai HH, Li H, Fuentealba LC, et al (2012) Regional astrocyte allocation regulates CNS synaptogenesis and repair. *Science*, 337 : 358-362.
- 11) Yoshihara K, Matsuda T, Kohro Y, et al (2018) Astrocytic Ca²⁺ responses in the spinal dorsal horn by noxious stimuli to the skin. *J Pharmacol Sci*, 137 : 101-104.

■ ABSTRACT

Pain regulation by noradrenaline : a new mechanism through glial cells

Makoto Tsuda

Department of Molecular and System Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

Noradrenergic (NAergic) neurons in the locus coeruleus (LC) have been implicated in fear, anxiety, arousal, and stress. In addition, LC-NAergic neurons are activated by peripheral noxious stimulation. These neurons project their axons to the brain regions but also to the spinal dorsal horn (SDH), and it is believed that spinal NA suppresses pain transmission. Like the brain, numerous glial cells are present in the SDH. We have recently identified a subset of astrocytes localized in the superficial SDH and found that in response to noxious stimulation to the skin, this subset induces a rise in intracellular calcium levels. The astrocytic responses were mediated by signals from the descending LC-NAergic neurons, resulting in causing behavioral hypersensitivity to light mechanical stimuli. This review describes the new astrocyte-mediated regulatory mechanism in descending noradrenergic pain control.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 32 (1) : 2-5, 2021)
