

# 慢性疼痛の治療法開発

名古屋市立大学 大学院薬学研究科  
神経薬理学分野

准教授 大澤 匡弘

2019年10月29日

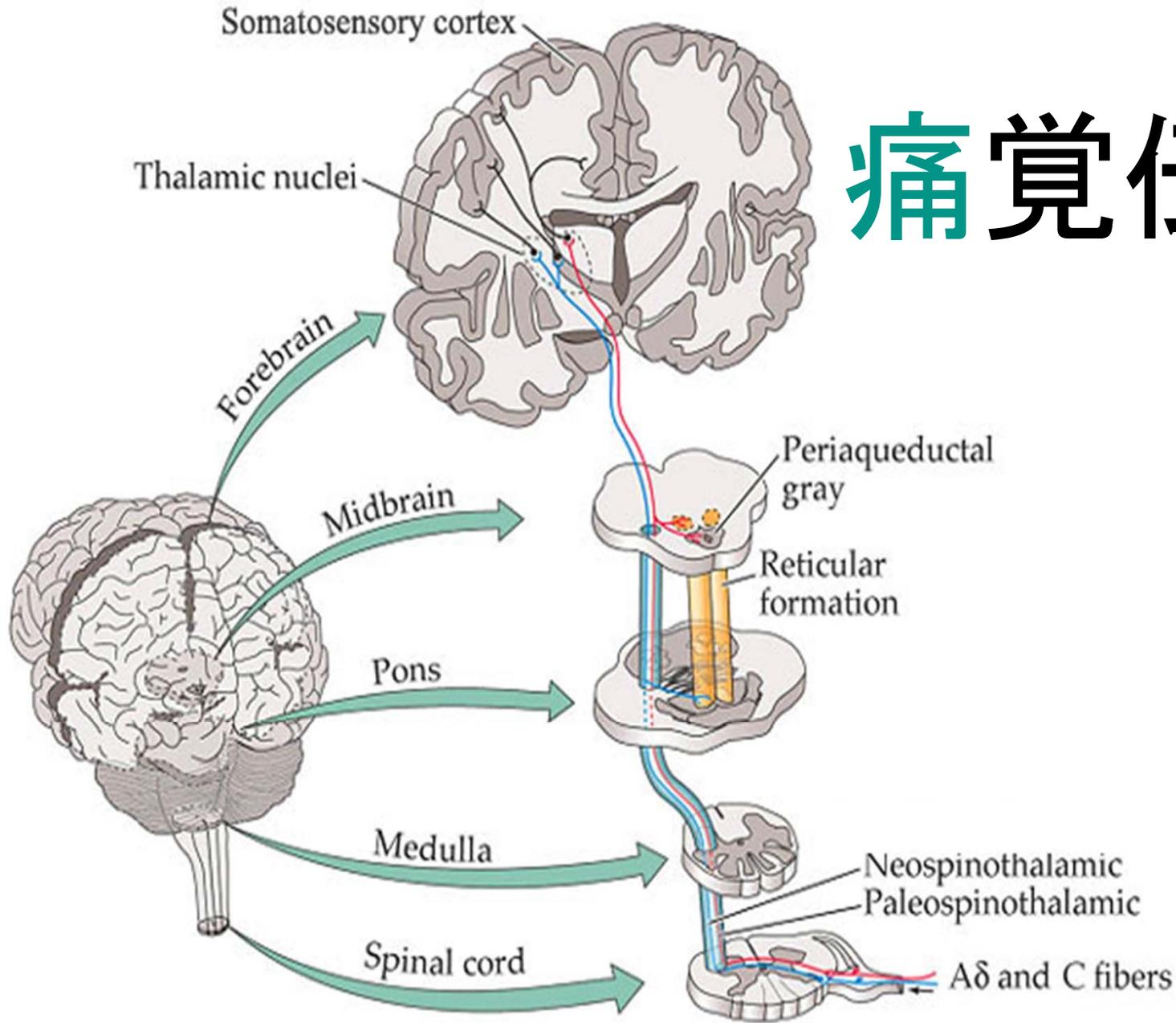
## 従来技術とその問題点

- 慢性疼痛により日常生活に制限が見られる人は多いが、医学・薬学的介入により改善が見られないケースは多い。
- 動物を用いた実験では、慢性疼痛を改善する薬物は多く見いだされているが、臨床応用されると、効果が見られないケースがほとんどである。
- 慢性疼痛の動物モデルは、神経に障害を与えることで作製されるが、中枢神経系では様々な細胞が活性化してしまう。

# 新技術の特徴・従来技術との比較

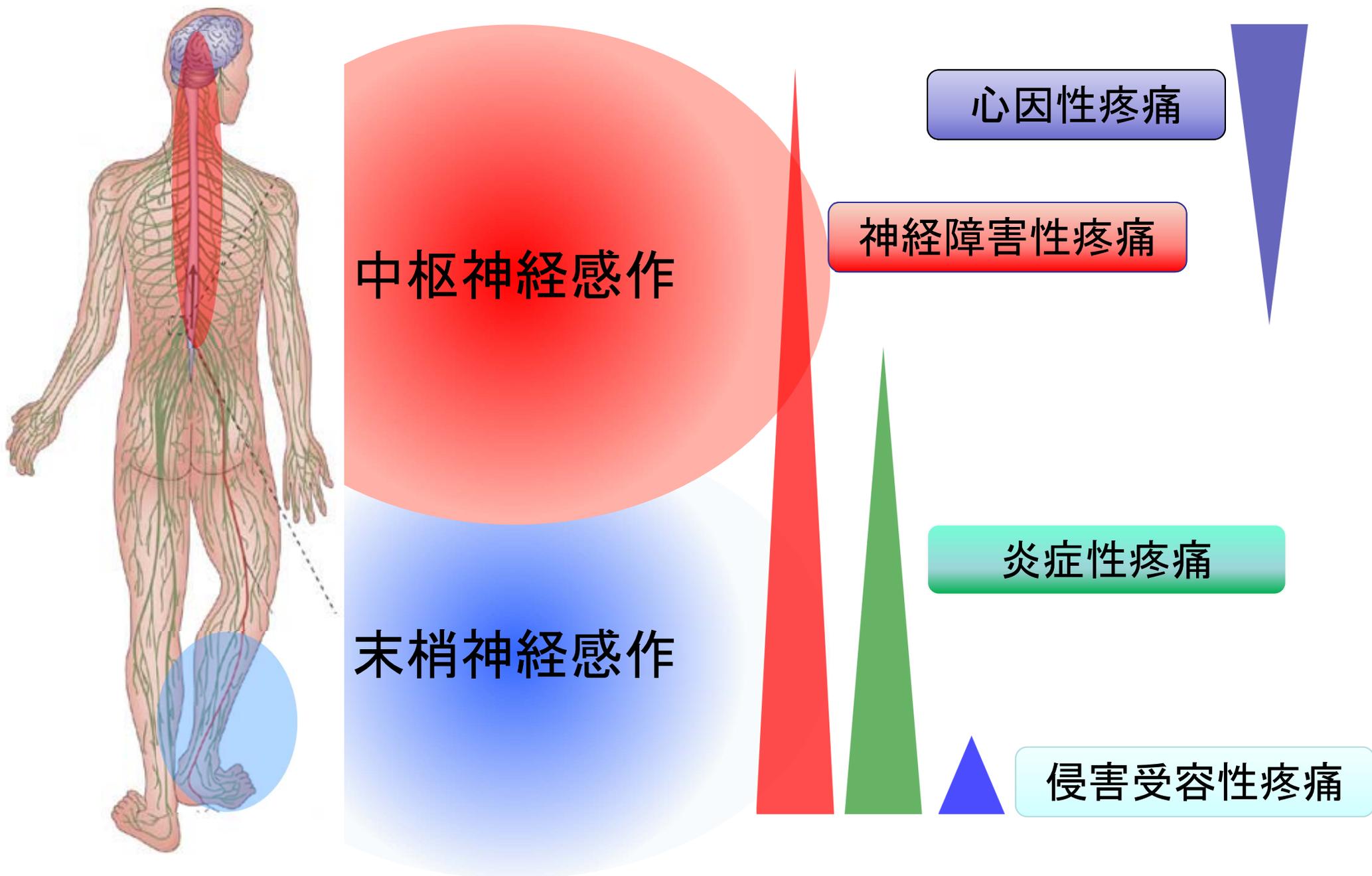
- これまでの動物モデルでは、神経系の様々な細胞が一斉に機能変化するため、慢性疼痛の引き金となる細胞を同定することが出来なかったが、今回開発した慢性疼痛の新規動物モデルでは、特定の領域の細胞を活性化するだけで、慢性疼痛と同様の症状が見られた。

# 痛覚伝達系



BIOLOGICAL PSYCHOLOGY, Fourth Edition, Figure 8.24 © 2004 Sinauer Associates, Inc.

# ■ 痛みの慢性化のメカニズム

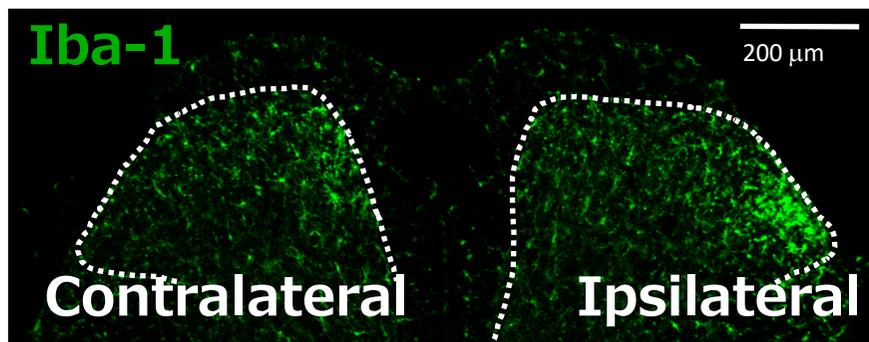


# ■ 脊髄での神経系細胞の変化

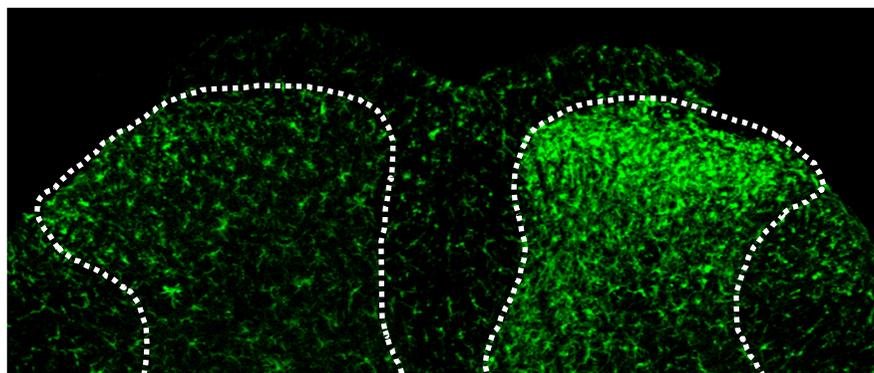
- ・ 神経障害性疼痛モデルでは、  
**神経系細胞**の機能が変化している

ミクログリア

Sham

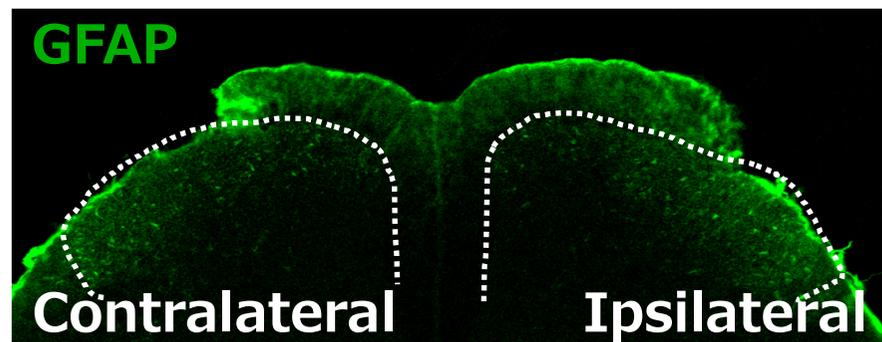


PNL

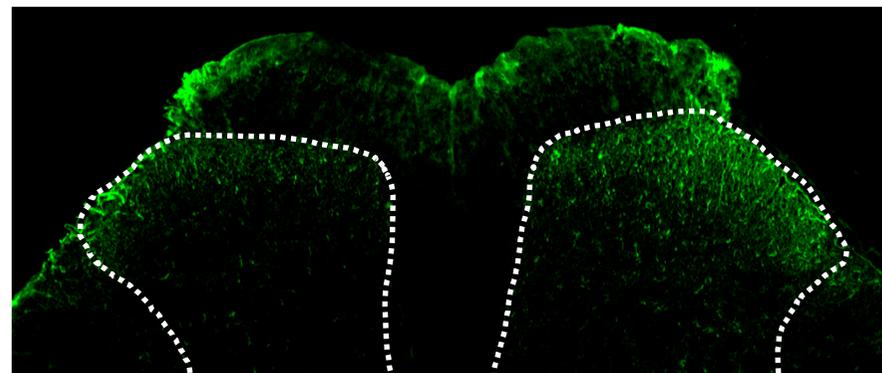


アストロサイト

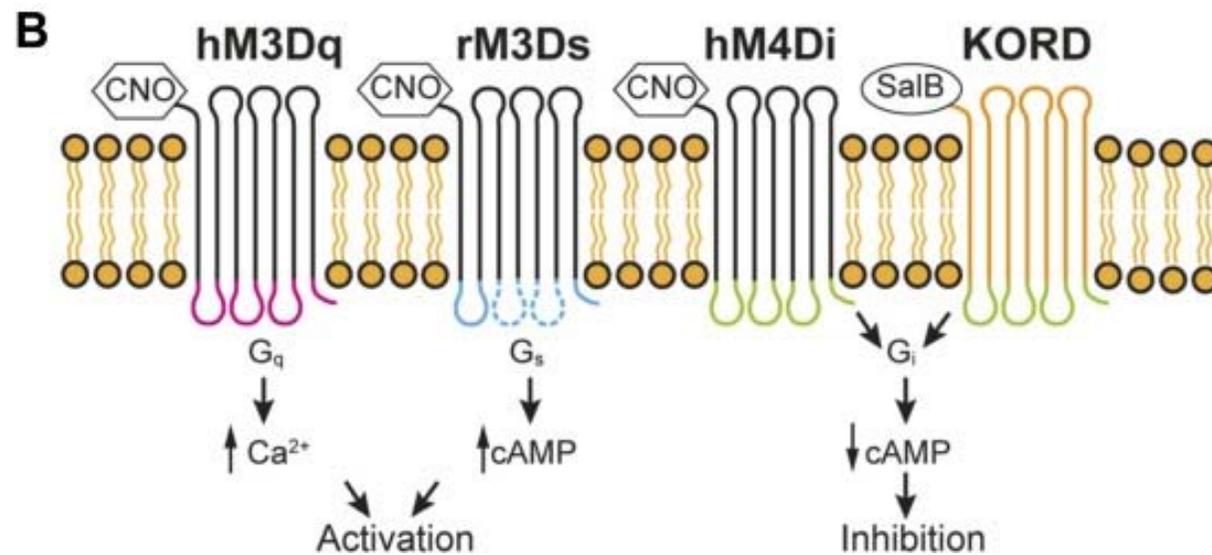
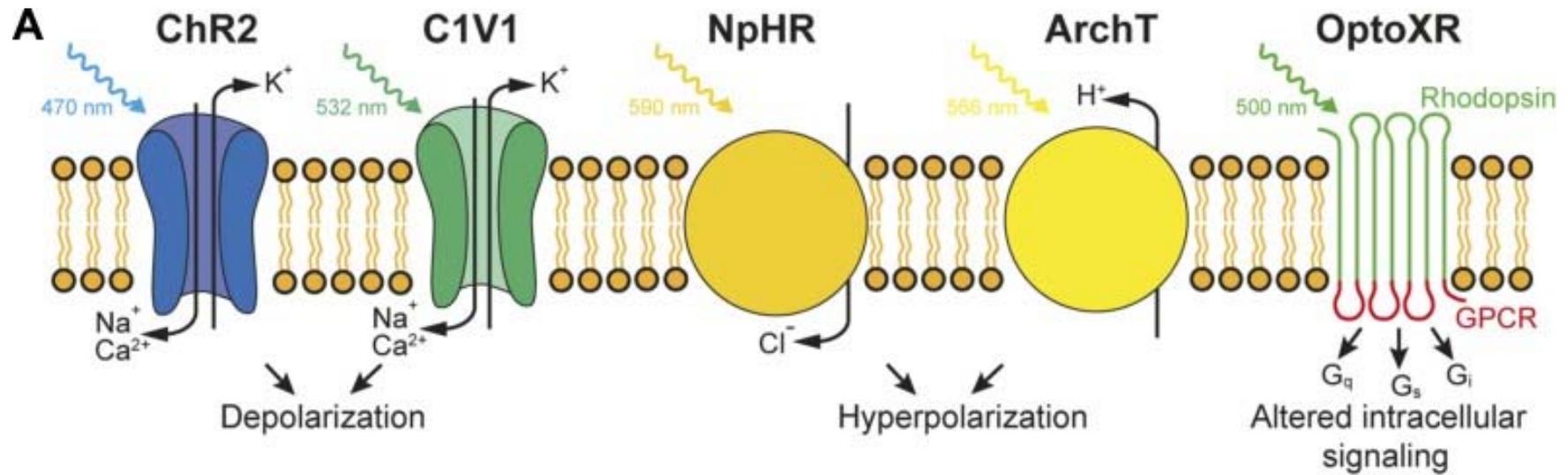
Sham



PNL



# ■ 細胞特異的機能調節法

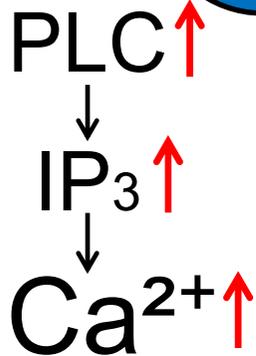
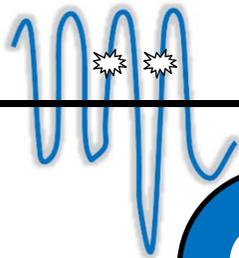


# Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drug (DREADD) System

**CNO**  
(Clozapine-N-oxide)

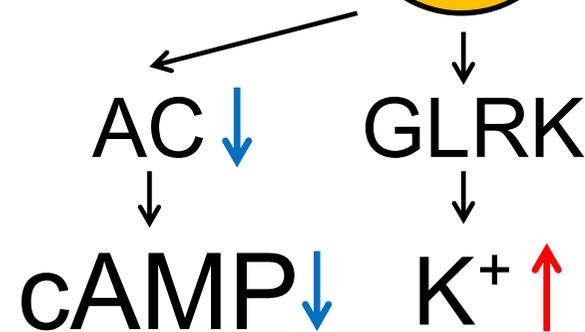
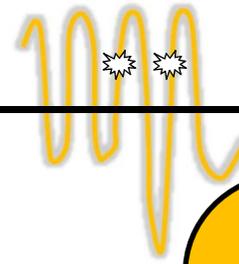


hM3Dq



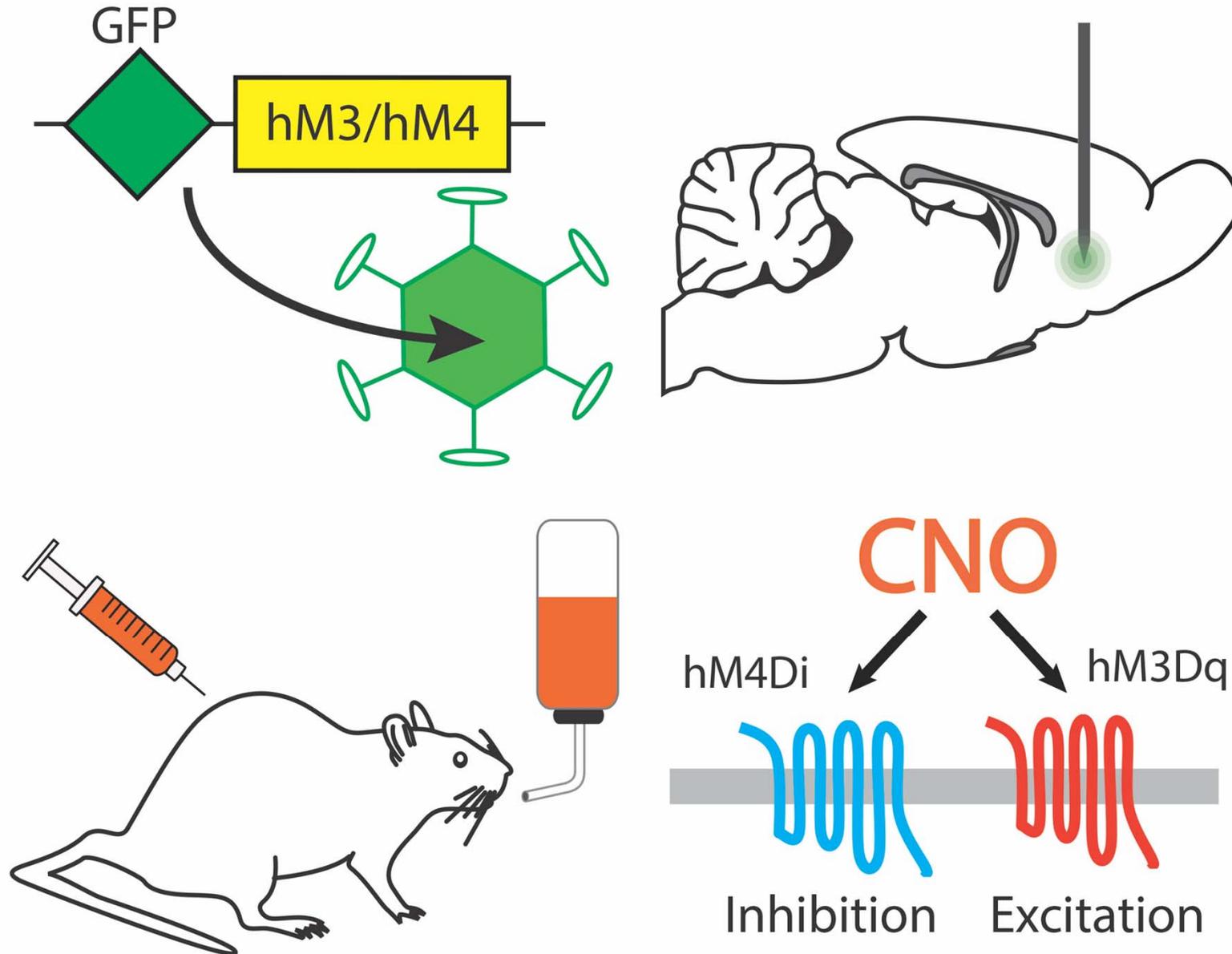
Excitation

hM4Di

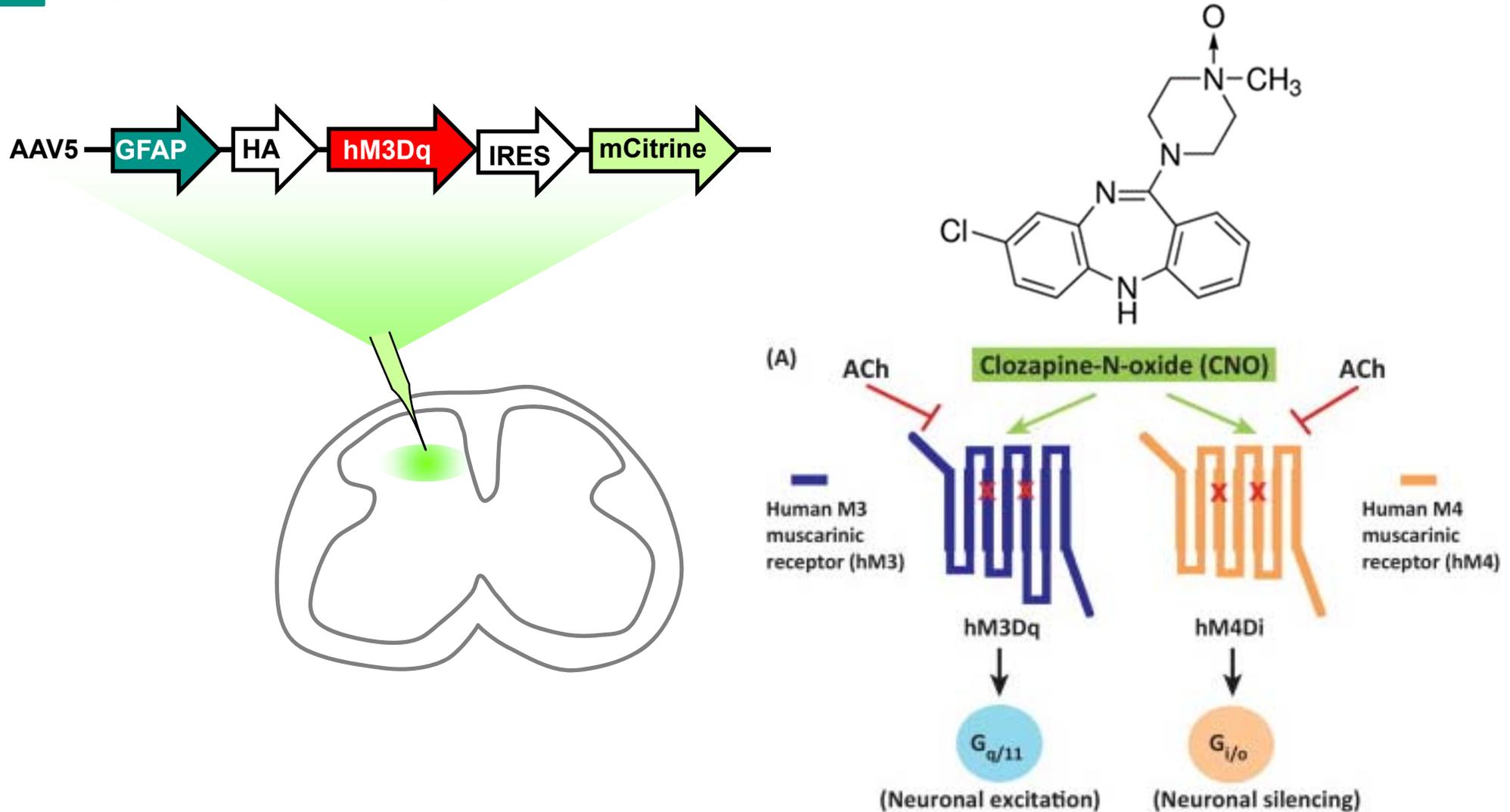


Silencing

# Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drug (DREADDD)

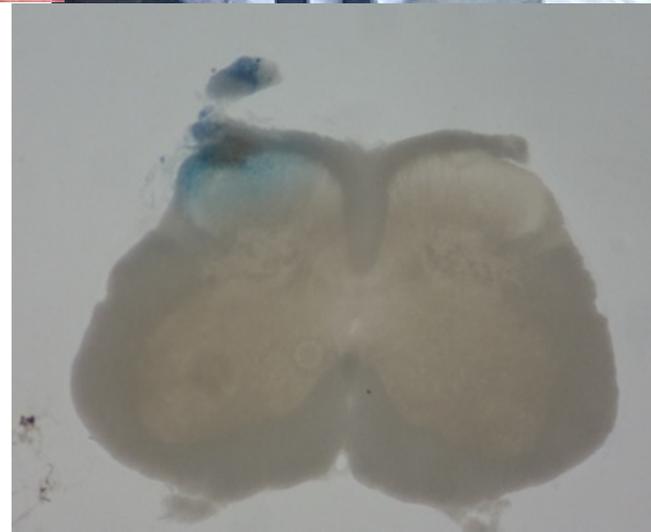
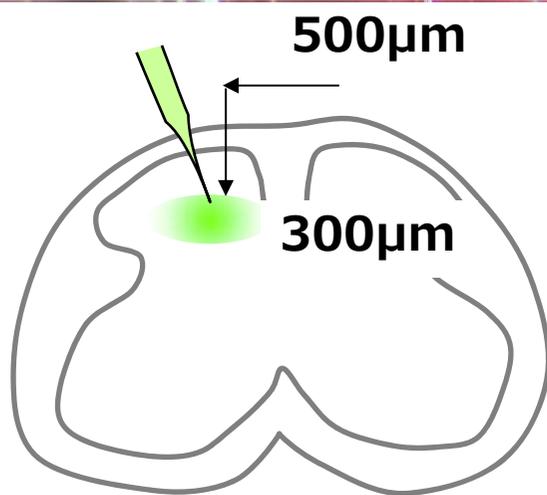
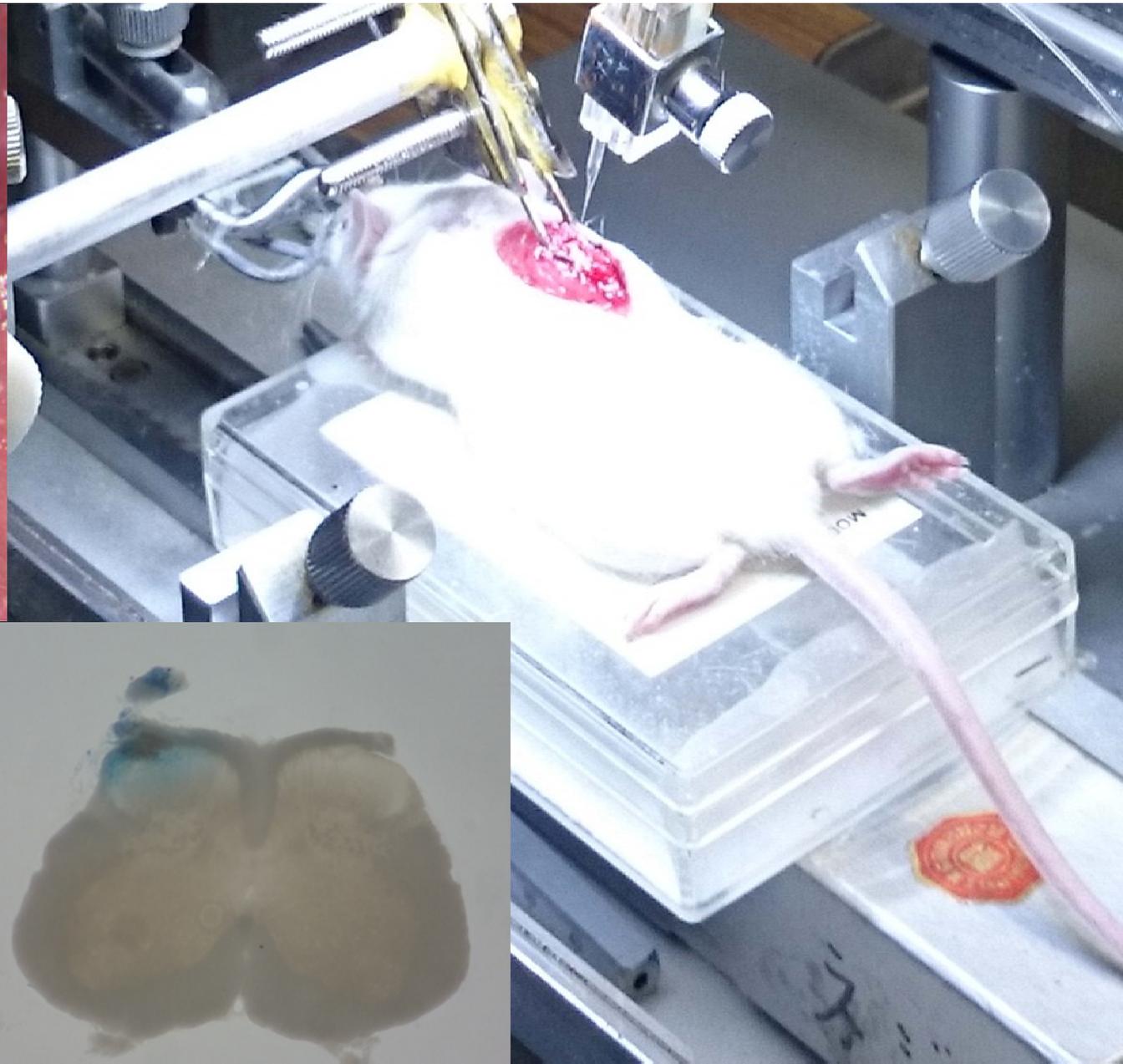
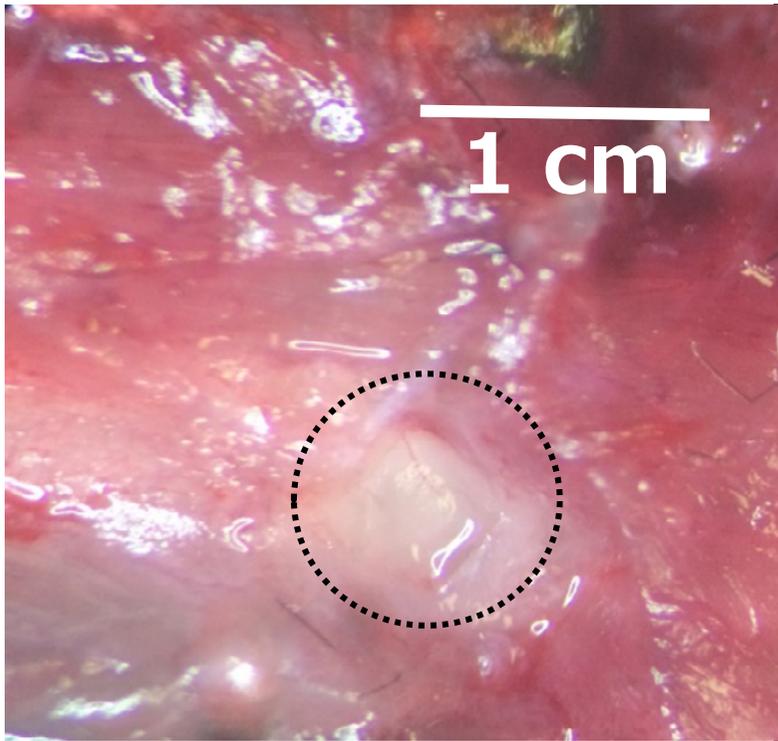


# DREADDs法によりアストロサイトに特異的な機能調節を可能にした

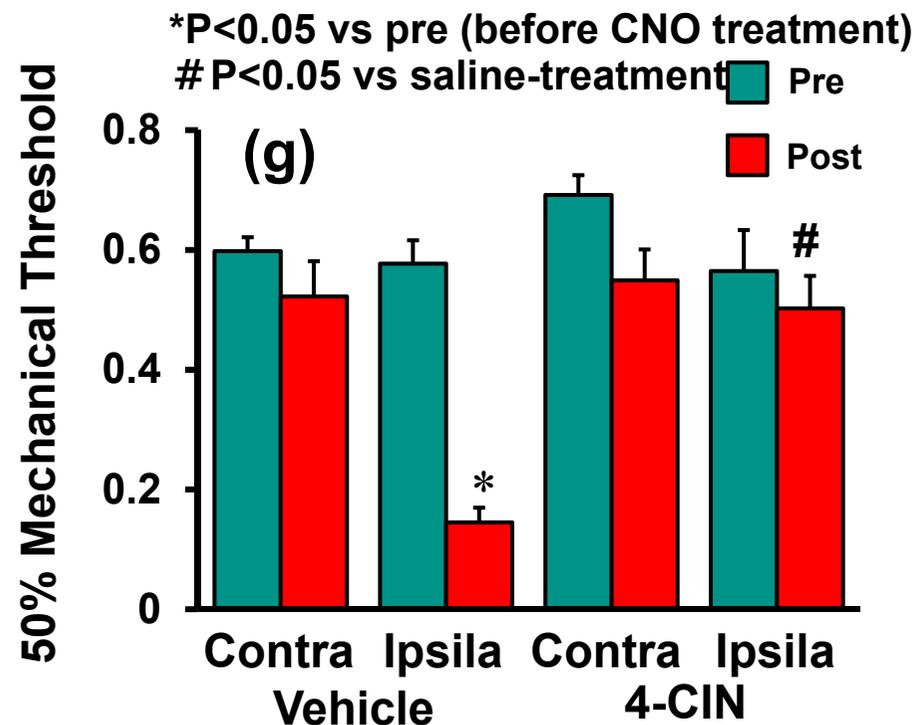
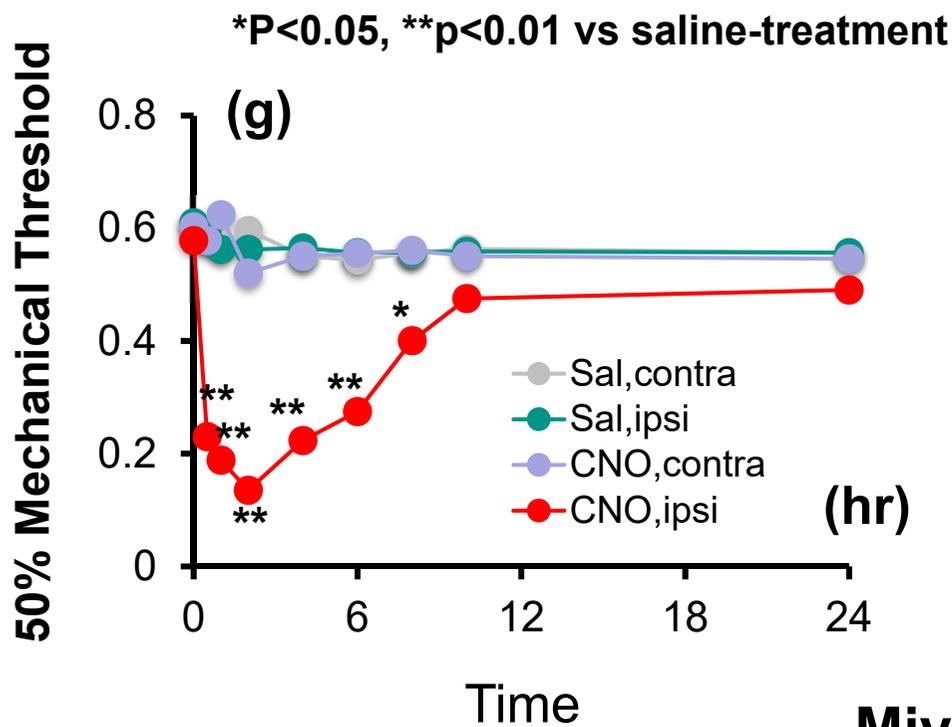
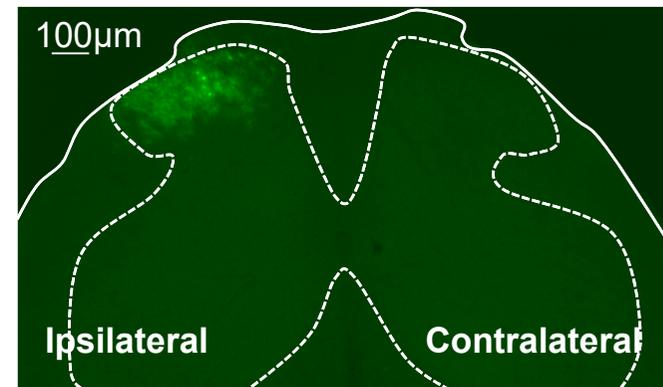
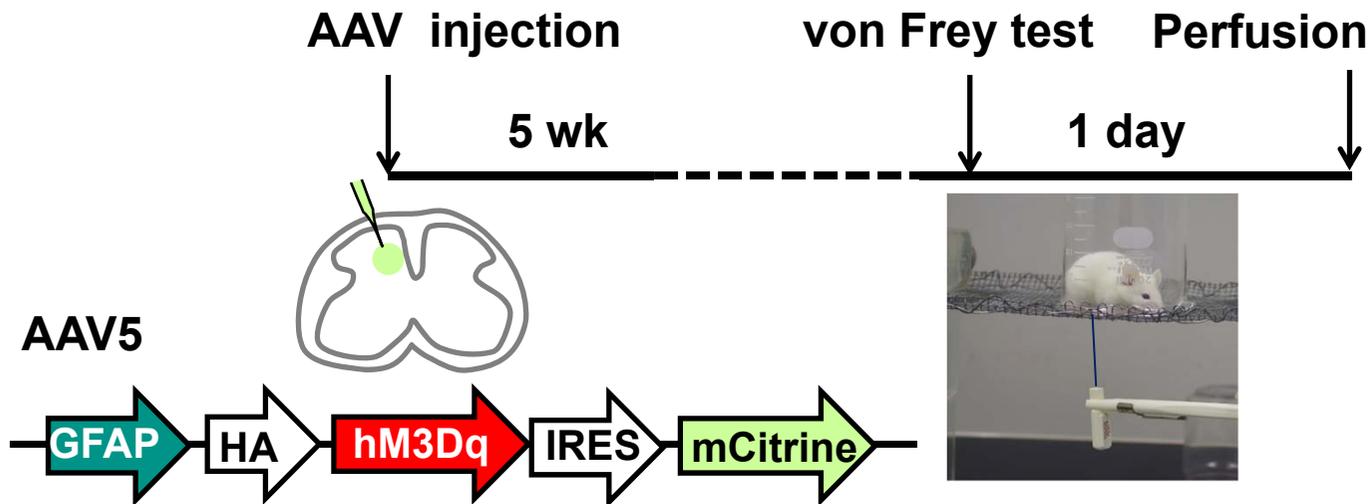


\* DREADDs (Designer Receptor Exclusively Activated by Designer Drugs)

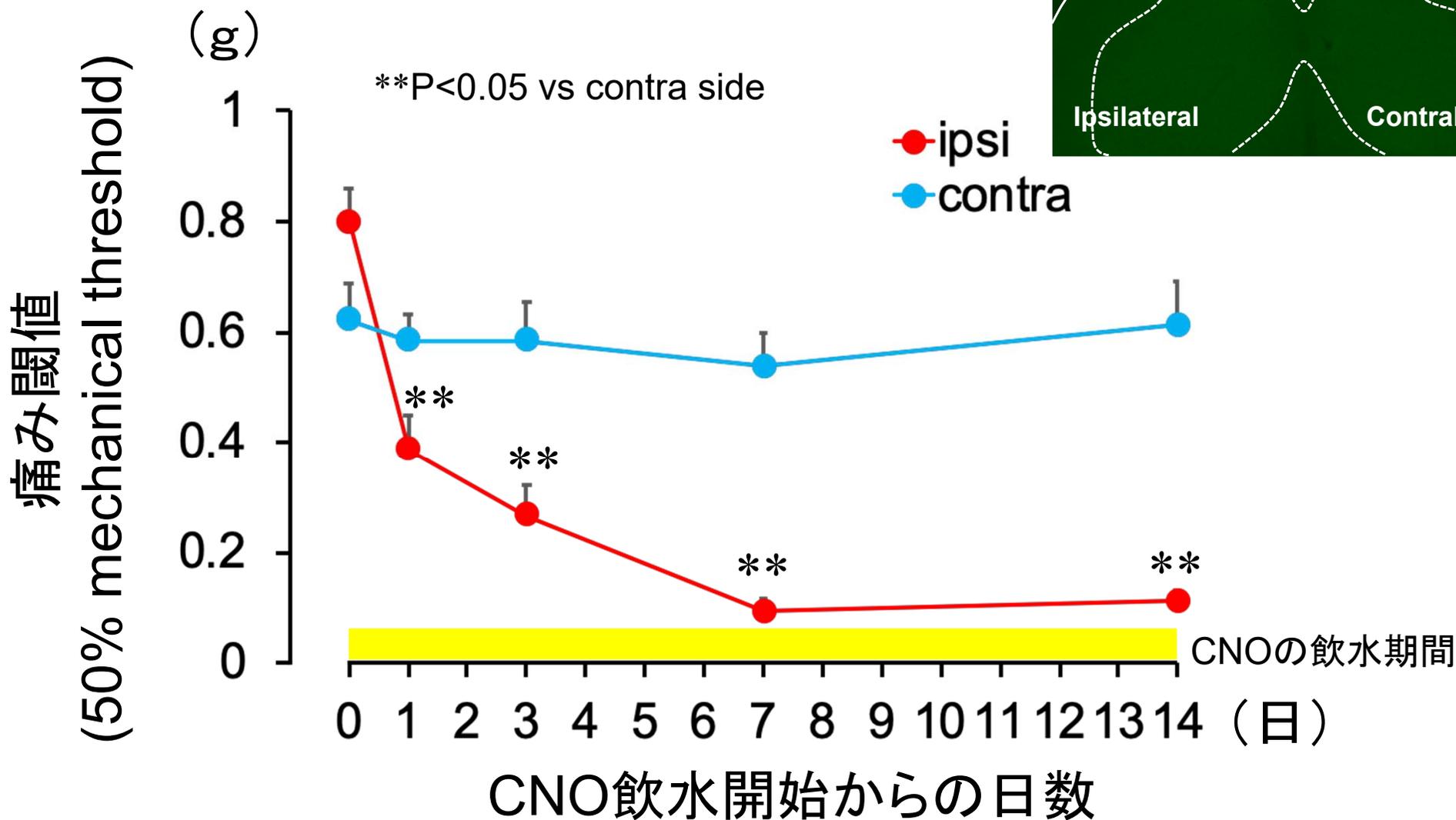
# ■ 脊髄後角微量注入法の開発



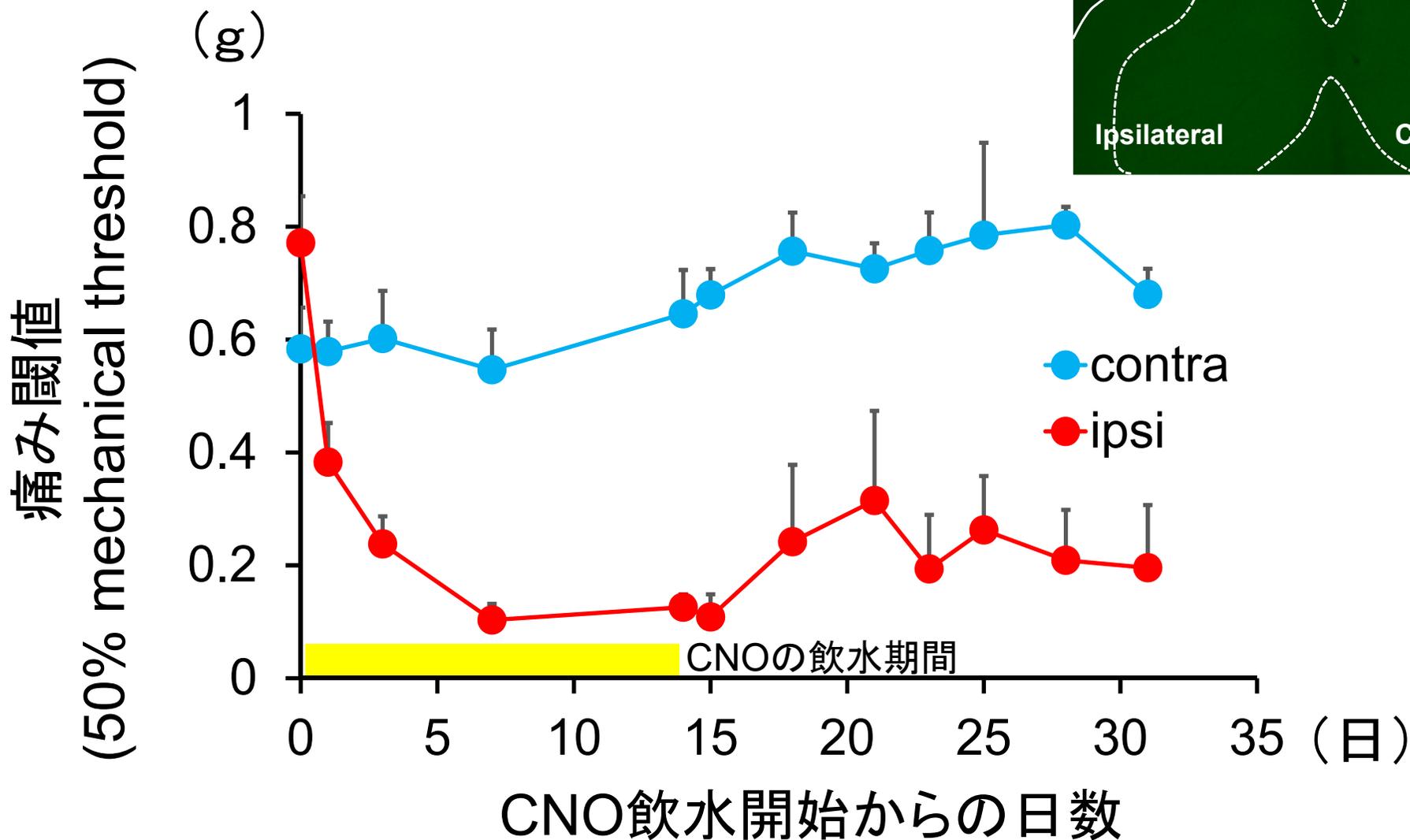
# 脊髄後角アストロサイト選択的活性化 で痛み閾値の低下が見られた



# CNOの持続的飲水により痛み閾値の低下が認められた



# CNOの持続的飲水を止めても 痛み閾値の低下が持続していた



# 新技術の特徴・従来技術との比較

- 脊髄後角アストロサイト選択的活性化を一定期間起こすと、長期間持続する痛み閾値の低下が認められた。

## 想定される用途

- 本動物モデルを用いることで、既存の慢性疼痛治療薬とは異なる作用点を持つ疼痛緩和薬物の探索が可能である。
- アストロサイトの活性化は様々な疾患に関与していることから、慢性疼痛以外の治療薬スクリーニングにも応用可能である。

## 実用化に向けた課題

- 現在、アストロサイトの選択的活性化の期間がどの程度持続すると慢性疼痛になるかについて検討を行っており、より短期間の活性化で持続的な疼痛が見られることを見出している。
- アストロサイトの選択的活性化により脊髄における痛み伝達機構の機能変化を詳細に解析する。
- 本技術を用いた新規作用機序を有する薬物のスクリーニング系を普及させるため、より簡便に遺伝子導入ができるように手法を開発する。

## 企業への期待

- アストロサイトを創薬ターゲットとした薬物を見つけるため、化合物ライブラリーなどから薬物提供を期待している。
- 経験的に疼痛を改善されている食品や化粧品などに対して、本動物モデルを利用してもらいたい。
- アストロサイト選択的活性化の持続によりどのような機能変化が生じているかのメカニズム解明を一緒に行ってほしい。

# 産学連携の経歴

- 2012年 JST研究成果最適展開支援プログラム  
A-STEP(探索タイプ)に採択

# お問い合わせ先

**名古屋市立大学  
産学官共創イノベーションセンター  
（事務局学術課内）**

**TEL 052-853 - 8309**

**FAX 052-841 - 0261**

**e-mail [ncu-innovation@sec.nagoya-cu.ac.jp](mailto:ncu-innovation@sec.nagoya-cu.ac.jp)**