



カニクイザル神経障害性疼痛モデルの評価法を構築

～コレステロール代謝の変化が病態に関与する可能性を解明～

ポイント

- ・カニクイザル神経障害性疼痛モデルの脳波と疼痛症状の関連を発見。
- ・神経障害性疼痛の病態の一端として、コレステロールの輸送・代謝の変化が関与する可能性を報告。
- ・よりヒトに近い疾患モデルとして、新たな治療薬開発への貢献に期待。

概要

北海道大学大学院歯学研究院の飯村忠浩教授らと、旭化成ファーマ株式会社の共同研究グループは、カニクイザル神経障害性疼痛モデルの評価法構築に成功しました。

神経障害性疼痛は感覚を司る神経の障害によって引き起こされる疼痛で、しばしば慢性化することにより、患者さんの生活の質（QOL）*1を大きく低下させることにつながります。医療現場ではより効果の高い新規鎮痛剤の創出が望まれています。これまで神経障害性疼痛に対する新薬の研究開発は成功率が低く、新薬開発が難しい疾患とされてきました。その一因として、神経障害性疼痛の創薬研究では、実際の患者さんでの薬効を動物実験で予測することが難しいことが知られており、より患者さんの痛みに近い現象を動物モデルで評価できる手法の開発が課題の一つとなっていました。

今回、研究グループは、カニクイザル神経障害性疼痛モデルの症状を行動学的解析や脳波解析によって評価する手法を開発しました。その結果、このモデルでは、行動解析によってヒトの疼痛に似た自発痛*2の症状が認められ、その症状が脳波の θ 波*3 成分のパワーと有意に相関することが分かりました。また、このモデルでは過去に実際の神経障害性疼痛患者さんで報告されているのと同様の遺伝子発現変動も認められ、よりヒトの神経障害性疼痛に近いモデルとなっている可能性が示唆されました。また、本研究では同モデルの神経組織でコレステロールの輸送・代謝に関わる遺伝子の発現が変化していることが分かりました。

本研究のさらなる発展が、今後神経障害性疼痛に対する新たな治療薬開発に繋がることが期待されます。

なお、本研究成果は、2025 年 4 月 3 日（木）公開の Scientific Reports 誌にオンライン掲載されました。

【背景】

神経障害性疼痛は、痛みを伝える神経の障害によって引き起こされる痛みで、神経が過敏になり、触っただけで痛みがおこったり、ピリピリ感など通常とは異なる感覚を生じたりすることもあります。しばしば痛みの原因がなくなった後も長期間痛みが続くため、患者さんの生活の質（QOL）に深刻な影響を与えます。

これまで神経障害性疼痛の新規治療薬の研究開発は盛んに行われてきましたが、動物モデルでは効果があっても実際の患者さんには効かない事例が多く、新薬開発が難しい疾患とされてきました。その一因として、従来の動物モデルでは、痛みの評価法や疼痛の発生する仕組みに実際の患者さんとの違いがあることで、薬の作用も異なっていた可能性が考えられます。そこで、本研究では、従来神経障害性疼痛モデルとして広く用いられてきたマウスやラットなどの「げっ歯類」とは異なり、ヒトと同じ「霊長類」のカニクイザルを用いた、神経障害性疼痛の疼痛評価方法や、どの分子が病態に関与しているかについて詳細に検討しました。

【研究手法】

痛みは最終的に脳で感じます。脊髄は背骨の中にある神経の集まりで、脳に痛みの感覚を伝える神経が走る中継地点となっています。感覚を司る神経は、その脊髄から身体のアチコチに張り巡らされています。メスのカニクイザルの片側の脊髄から出る神経を結紮する処置を行うことにより、神経を障害し、神経障害性疼痛の状態を誘発しました（サル神経障害性疼痛モデル）。術後 3 ヶ月にわたって痛みに関する行動学的解析、脳波解析を行いました。また、実際に神経障害性疼痛に使われている薬を投与し、その効果を確認しました。さらに、脊髄神経の組織を採取して、遺伝子発現がどのように変化をしているのかを解析し、組織を顕微鏡で観察して実際にどのような分子の発現が変化しているのかを確認しました。

【研究成果】

サル神経障害性疼痛モデルでは、脊髄神経を障害した側の足にかかる体重が減少し、自発痛を生じていることが観察されました（図 1）。また、その症状の強さは脳波の θ 波成分のパワーと相関していました（図 2）。神経障害性疼痛の患者さんの脳波においても、 θ 波成分のパワーが増強していることがすでに報告されています。さらに、本モデルの脊髄での遺伝子発現を網羅的に調べたところ、炎症関連分子など神経障害性疼痛の発症に重要な分子が増加していることが分かりました。これらの分子の中には、これまで小型実験動物（マウスやラット）では変化が観察されることの無かったものが含まれ、一方で、実際の患者さんで変化している分子も含まれていました。従って、本モデルは実際の患者さんより類似した分子メカニズムで神経障害性疼痛を発症していることが考えられました。また、これまでの神経障害性疼痛研究では報告されてこなかったコレステロールの輸送や代謝に関連する分子の変化も新たに発見され（図 3）、同疾患の新規発症メカニズム解明に繋がる可能性が考えられました。

今回の研究では、カニクイザル脊髄神経結紮（SNL: Spinal nerve ligation）モデルが神経障害性疼痛の患者さんと同じように痛みを感じている行動を示すこと、患者さんと共通した方法で痛みを評価できる可能性があること、その発症の仕組みが患者さんと共通している可能性が明らかになりました。また、神経障害性疼痛の発症にコレステロールの輸送・代謝に携わる分子が介した新しい発症メカニズムの可能性を示しました。

【今後への期待】

本研究では、カンクイザルを用いた神経障害性疼痛モデルとその評価法を確立しました。従来からよく研究に使われた小型動物よりも、より実際の患者さんに近い神経障害性疼痛モデルとその評価方法によって、神経障害性疼痛の新たな発症メカニズムを発見しました。本研究の発展により、神経障害性疼痛に対する新たな治療薬開発に繋がることが期待されます。

【謝辞】

本研究の一部は JSPS 科研費 (JP23K18347、JP24KK0165)、JST SPRING (JPMJSP2119) の助成を受けたものです。

論文情報

論文名	Cholesterol metabolism and neuroinflammatory changes in a non-human primate spinal nerve ligation model (霊長類脊髄神経結紮モデルにおけるコレステロール代謝及び神経炎症機構の変化)
著者名	山根宏志 ^{1, 2} 、小山 傑 ¹ 、小松孝行 ¹ 、田中智哉 ¹ 、孝口里侑 ² 、渡辺陽久 ² 、西浦まい ² 、吉川 悟 ¹ 、飯村忠浩 ² (¹ 旭化成ファーマ株式会社医薬研究センター、 ² 北海道大学大学院歯学研究院薬理学教室)
雑誌名	Scientific Reports (自然科学と健康科学の専門誌)
D O I	10.1038/s41598-025-96160-x
公表日	2025 年 4 月 3 日 (木) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院歯学研究院薬理学教室 教授 飯村忠浩 (いいむらただひろ)

T E L 011-706-4245 F A X 011-706-4247 メール iimura@den.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.den.hokudai.ac.jp/yakuri/>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

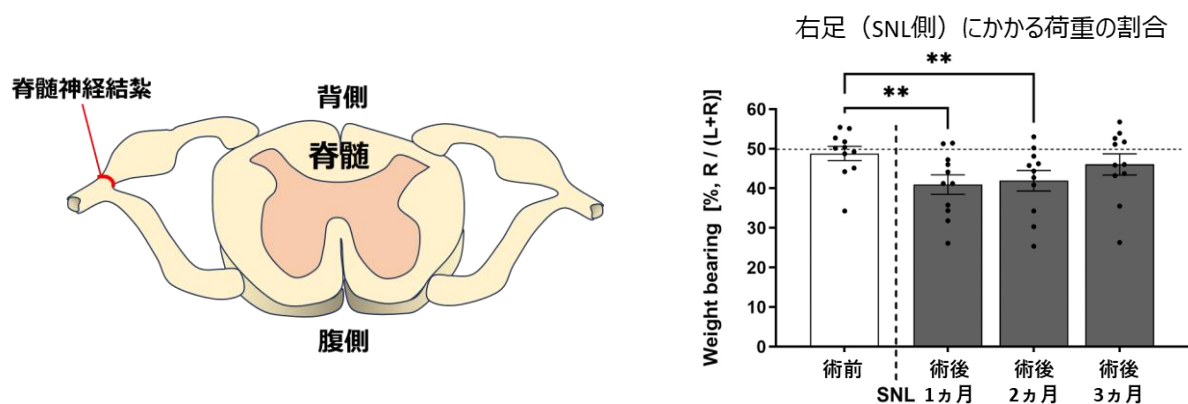


図 1. 脊髄神経結紮処置と右足 (結紮処置側) にかかる体重の解析結果。右足からの感覚を伝える部位の脊髄神経を糸で結紮し、片側に疼痛を誘導する。右側脊髄神経結紮を行う前 (術前) の動物では左右の足に均等に体重がかかっているため、右足にかかる割合は 50% になっている。それに対し、術後は特に 1~2 ヶ月のタイミングで、右足にかかる体重の割合が減少している。

右足（SNL側）にかかる荷重の割合とθ波（脳波）の相関

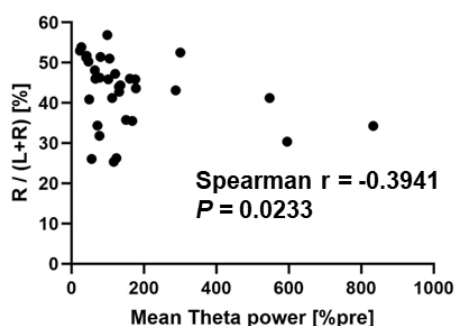


図 2. 右足にかかる体重と脳波の θ 波成分のパワーとの相関解析。右足にかかる荷重が大きく減少した個体ほど、 θ 波成分のパワーが強い傾向にあることが示された。

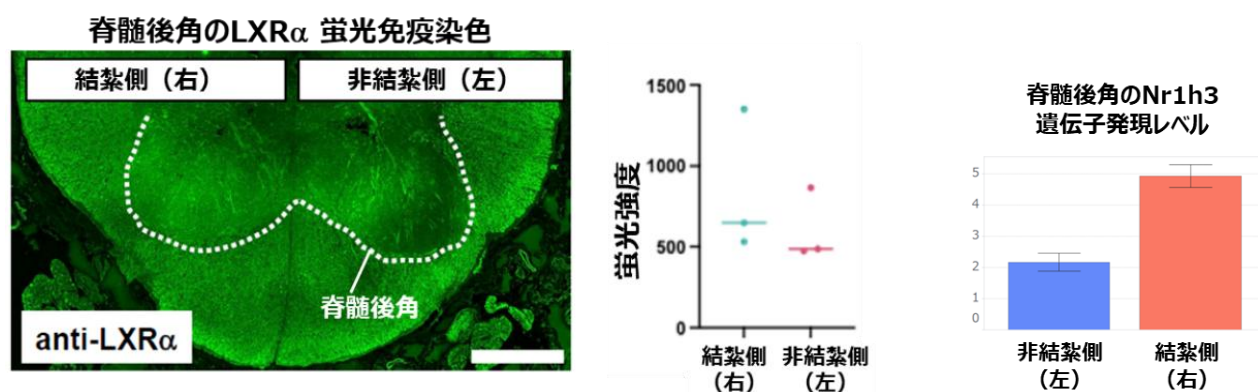


図 3. コレステロール輸送・代謝に関わる遺伝子の発現増強。脊髓後角において、神経結紮側で LXR α ^{*4} タンパク質及びその遺伝子 Nr1h3 をはじめとして、複数のコレステロール輸送・代謝に関わる生体内分子の発現増加が認められた。

【用語解説】

- *1 生活の質（QOL）… 治療や療養生活を送る患者さんの身体的、精神的、社会的活動を含めた生活に対する総合的な満足度を意味する。
- *2 自発痛 … 何もしていないのに痛みが出る。従来の神経障害性疼痛モデルでは外部から刺激を与えた際の痛みである誘発痛を評価に用いてきた。一方、実際の患者で薬効を調べる臨床試験では、自発痛を主に評価される。そのため、動物でも自発痛を評価できる手法の開発は、新薬の研究開発の成功率を上げるために重要な課題となっていた。
- *3 θ 波 … 脳波測定によって得られた波形のうち、周波数 4Hz から 8Hz までの成分。神経障害性疼痛の患者さんでは、 θ 波のパワーが健康な人に比べて増強すると報告されている。
- *4 LXR α … コレステロールの代謝物であるオキシステロールにより活性化される受容体で、脂質代謝等に関わる。