

■ テーマ名 ストレス誘発慢性疼痛における長鎖脂肪酸受容体 GPR40/FFAR1 の役割解明

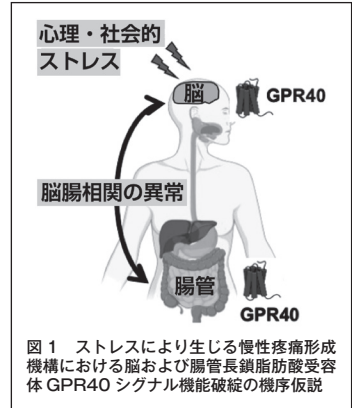
■ キーワード
ストレス、慢性疼痛、GPR40/FFAR1、脳腸連関、脂肪酸シグナル

■ 研究の概要

ストレスは、慢性疼痛の増悪や遷延化に深く関与することが知られている。近年、その背景には脳と腸の相互作用（脳腸連関）の異常が関与することが注目されている。ストレスにより腸内環境や腸内代謝産物に変化し、その影響が脳へ伝達されることで、痛みを感じ方や情動の調節が乱れる可能性が示唆されている。

本研究では、この脳腸連関をつなぐ分子として、長鎖脂肪酸受容体 GPR40/FFAR1 に着目する。GPR40/FFAR1 は脳と腸の双方に発現し、神経伝達やホルモン分泌の調節を介して、疼痛制御とストレス応答の両面に関与する可能性を有する。すなわち、本受容体は、ストレスにより痛みが慢性化する機序を理解する上で重要な標的分子と位置づけられる。

本研究の目的は、ストレスによって生じる慢性疼痛の病態を、GPR40/FFAR1 を軸に脳腸連関の視点から明らかにすることにある。具体的には、脳および腸における GPR40/FFAR1 の機能変化を解析し、どの部位・経路を標的とすれば、痛みと情動異常を同時に改善し得るかを明らかにすることを目指す。最終的には、ストレス関連慢性疼痛に対する新たな治療戦略および診断指標の提案へつなげる。



■ 他の研究／技術との相違点

慢性疼痛、ストレス応答、腸内環境変化に関する研究は数多く存在するが、それらを脳腸連関という一つの枠組みで統合し、さらに GPR40/FFAR1 を中核分子として解析する研究は限られている。本研究の特徴は、脳と腸の双方に存在する同一受容体に着目し、疼痛と情動異常を一体として捉える点にある。これにより、従来の単一臓器・単一路線の研究では得にくかった新たな治療標的の提案が可能となる。

■ 今後の展開、実用化へのイメージ

GPR40/FFAR1 を標的とした介入法の有効性が示されれば、ストレス関連慢性疼痛に対する新規創薬シフトとして展開できる可能性がある。さらに、脳腸連関の変化を反映する分子や機能指標を明らかにすることで、診断バイオマーカー開発や患者層別化への応用も期待される。

企業との連携においては、GPR40/FFAR1 作動薬・調節薬の探索、脂肪酸シグナルや腸内代謝産物に着目した機能性素材の評価、脳腸連関関連バイオマーカーの探索、慢性疼痛モデルを用いた前臨床共同研究など、多面的な展開が想定される。本研究は、創薬、機能性食品・栄養、診断、個別化医療といった複数領域に波及し得る応用基盤を有する。

■ 関連業績（特許・文献）

1. Nakamoto K, Tokuyama S. A long chain fatty acid receptor signaling as a new therapeutic target for stress-induced chronic pain. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 2024;159(6):354-356.
2. Nakamoto K, Tokuyama S. Stress-Induced Changes in the Endogenous Opioid System Cause Dysfunction of Pain and Emotion Regulation. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14):11713.
3. Aizawa F, Nakamoto K, Tokuyama S. The involvement of free fatty acid-GPR40/FFAR1 signaling in chronic social defeat stress-induced pain prolongation in C57BL/6J male mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235:2335-2347.
4. Nakamoto K, Nishinaka T, Sato N, Aizawa F, Yamashita T, Mankura M, Koyama Y, Kasuya F, Tokuyama S. The activation of supraspinal GPR40/FFAR1 signaling regulates the descending pain control system. *Br J Pharmacol*. 2015;172:1250-1262.
5. Nakamoto K, Nishinaka T, Matsumoto K, Kasuya F, Mankura M, Koyama Y, Tokuyama S. Involvement of the long-chain fatty acid receptor GPR40 as a novel pain regulatory system. *Brain Res*. 2012;1432:74-83.
6. Aizawa F, Sato S, Yamazaki F, Yao I, Yamashita T, Nakamoto K, Kasuya F, Setou M, Tokuyama S. N-3 fatty acids modulate repeated stress-evoked pain chronicity. *Brain Res*. 2019;1714:218-226.
7. Nakamoto K, Nishinaka T, Mankura M, Fujita-Hamabe W, Tokuyama S. Antinociceptive effects of docosahexaenoic acid against various pain stimuli in mice. *Biol Pharm Bull*. 2010;33:1070-1072.

■ 研究者から一言

ストレスによって痛みが慢性化する機序を、脳腸連関と GPR40/FFAR1 シグナルの観点から解明し、創薬や機能性素材開発につながる新たな研究基盤の構築を目指す。