



■ テーマ名
中枢性脳卒中後疼痛におけるオレキシン神経系を標的とした新規疼痛治療戦略の開発

■ キーワード
中枢性脳卒中後疼痛、オレキシン、視床下部外側野、DREADD、下行性疼痛抑制系

■ 研究の概要

中枢性脳卒中後疼痛 (central post-stroke pain: CPSP) は、脳卒中後に発症する難治性の中枢性神経障害性疼痛であり、その病態機序は複雑で、いまだ十分には解明されていない。また、既存の鎮痛薬では十分な治療効果が得られない症例も多く、新たな治療標的の探索が強く求められている。

近年、視床下部外側野に存在するオレキシン神経系が、覚醒調節のみならず疼痛制御にも深く関与することが明らかとなってきた。これまでに我々は、脳虚血後にオレキシンAが低下し、下行性疼痛抑制系の破綻を介してCPSPの発症・増悪に寄与する可能性を示してきた。これらの知見を踏まえ、本研究では、CPSPの鍵となる中枢神経機構をオレキシン神経回路の機能障害という観点から体系的に解明することを目指す。

本研究の主目的は、脳虚血後に障害されるオレキシン神経の投射経路を神経回路単位で特定し、疼痛行動の変化に重要な回路を明らかにすること、オレキシン神経活動の低下が、下行性疼痛抑制系のどの段階に機能破綻をもたらすかを検証すること、オレキシン神経の活性化による疼痛改善効果が、どの神経回路・神経集団を介して生じるかを明らかにし、新たな治療戦略につなげることにある。

そのために、Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs (DREADD) 技術を用いてオレキシン神経を選択的に操作し、視床下部外側野から脳幹、さらに脊髄へと至る下行性経路を個別に解析する。これにより、CPSPの病態形成および疼痛制御において中核的役割を果たす神経回路を同定し、オレキシン神経系を基盤とした新規疼痛治療戦略の構築を目指す。

■ 他の研究/技術との相違点

脳卒中後疼痛に関する従来研究では、視床障害、脊髄感作、炎症、神経伝達異常などに着目した解析が主であり、オレキシン神経系を中枢性疼痛制御の新たな鍵分子として位置づけ、さらに特定投射経路まで踏み込んで神経回路レベルで解析する研究は限られている。本研究は、オレキシン神経系の機能低下をCPSPの病態中核に据え、その破綻機序と治療可能性を回路特異的に明らかにする点に独自性を有する。

■ 今後の展開、実用化へのイメージ

オレキシン神経活性化によるCPSP抑制効果が確認されれば、オレキシン作動薬やオレキシン関連シグナルを標的とした新規疼痛治療薬の開発につながる可能性がある。さらに、オレキシンシグナルの変化を指標とした診断バイオマーカーの探索や、病態に応じた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、オレキシン受容体作動薬・調節薬の評価、CPSPモデルを用いた前臨床薬効評価、神経回路レベルでの作用機序解析、ならびにオレキシン関連分子を用いたバイオマーカー探索など、多面的な共同研究展開が想定される。本研究は、難治性疼痛治療、神経回路創薬、診断技術開発にまたがる応用可能性を有する。

■ 関連業績 (特許・文献)

1. Nakamoto K, Matsuura W, Tokuyama S. Nicotine suppresses central post-stroke pain via facilitation of descending noradrenergic neuron through activation of orexinergic neuron. *Eur J Pharmacol*. 2023;943:175518.
2. Matsuura W, Nakamoto K, Tokuyama S. Involvement of descending pain control system regulated by orexin receptor signaling in the induction of central post-stroke pain in mice. *Eur J Pharmacol*. 2020;874:173029.
3. Matsuura W, Harada S, Tokuyama S. Effects of adjuvant analgesics on cerebral ischemia-induced mechanical allodynia. *Biol Pharm Bull*. 2016;39:856-862.
4. Tamiya S, Yoshida Y, Harada S, Nakamoto K, Tokuyama S. Establishment of a central post-stroke pain model using global cerebral ischaemic mice. *J Pharm Pharmacol*. 2013;65:615-620.

■ 研究者から一言

オレキシン神経系を標的とするCPSP治療は、既存の鎮痛薬とは異なる作用機序に基づく独自のアプローチである。難治性疼痛の克服に向けて、基礎研究から実用的治療戦略へと発展させたい。

