

■ テーマ名 ニコチン性アセチルコリン受容体シグナリングの制御による疼痛の緩和

■ キーワード
ニコチン性アセチルコリン受容体、慢性疼痛、慢性ストレス関連疼痛、中枢性脳卒中後疼痛

■ 研究の概要

疼痛反応は、生体の異常や危険を察知し、個体を防御するための重要な生理機構の一つである。

一方、過度に強い疼痛や慢性的に持続する疼痛は、患者のQOLを著しく低下させ、日常生活および社会生活に大きな支障をもたらす。そのため、医療現場ではさまざまな鎮痛薬が用いられているが、既存薬では十分に制御できない難治性疼痛も少なくなく、新たな作用機序を有する治療薬の開発が強く求められている。

本研究では、新規疼痛治療ターゲットとしてニコチン性アセチルコリン受容体 (nicotinic acetylcholine receptor: nACh 受容体) に着目する。nACh 受容体は複数のサブユニットから構成されるイオンチャネル内蔵型受容体であり、アセチルコリンやニコチンによる活性化を介して神経活動を調節する。中枢神経系に広く分布する nACh 受容体は、精神機能や運動機能の調節に関与するのみならず、疼痛制御にも関与することが報告されており、創薬標的として高い注目を集めている。

本研究の焦点は、慢性ストレスによる疼痛の増強・遷延化および脳卒中後の中枢神経障害に起因する中枢性脳卒中後疼痛 (central post-stroke pain: CPSP) において、中枢神経系の nACh 受容体を介した神経シグナリングがどのように変化し、疼痛病態に関与するかを明らかにする点にある。特に、疼痛制御に寄与する脳内領域や nACh 受容体サブタイプ、さらにその下流に位置する神経シグナル伝達機構を解析することで、難治性疼痛に対する新たな治療戦略の構築を目指す。

■ 他の研究/技術との相違点

本研究は、既存の鎮痛薬とは異なる作用点である中枢神経系の nACh 受容体を標的とし、慢性ストレス関連疼痛および CPSP という難治性疼痛病態における役割を解析する点に特徴がある。さらに、単に受容体活性化の有無を検討するにとどまらず、どの脳内領域の、どのサブタイプの nACh 受容体が疼痛制御に重要であるか、またどの神経シグナリングを介して鎮痛効果が発現するかにまで踏み込んで検討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

高齢化の進展に伴い、健康寿命の延伸と QOL の維持はますます重要な課題となっている。そのなかで、疼痛の適切な制御は医療上・社会上ともに大きな意義を有する。本研究が進展すれば、中枢神経系の nACh 受容体を標的とした新たな鎮痛薬開発に資する知見を提供できる可能性がある。とくに、疼痛制御に有効な nACh 受容体サブタイプや関連神経回路が明らかになれば、より選択性の高い治療薬や新規モジュレーターの開発につながる事が期待される。

さらに、nACh 受容体シグナルの変化を指標とした病態評価や、難治性疼痛の病態分類・患者層別化に向けた基盤的知見としての展開も期待される。今後は、疼痛制御に寄与する中枢 nACh 受容体の領域・サブタイプの探索に加え、下流シグナル伝達機構の解析を進めることで、創薬・診断の両面から応用可能性を広げていく。

■ 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. 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(4):615-620.

■ 研究者から一言

中枢神経系の nACh 受容体シグナリングに着目することで、既存薬とは異なる作用機序に基づく新たな疼痛治療戦略を切り拓きたい。難治性疼痛の克服に向け、基礎薬理学的知見を実用的な創薬基盤へと発展させることを目指す。

