

要 旨

脳には神経細胞より多くのグリア細胞が存在する。グリア細胞は、環境変化に対する感受性が非常に高い細胞であり、種々の脳内環境の変化に応じてその性質を劇的に変化させる。従って、この表現型の劇的な変化が種々脳疾患と関連していることが強く示唆されているが、グリア機能と疾患の因果関係を明確に示す例は少ない。本講演では特に、グリア細胞のうちアストロサイトに注目し、アストロサイトの神経ネットワーク再構築と神経障害性疼痛との因果関係について述べる。

神経障害性疼痛は、末梢及び中枢の神経細胞の損傷や機能異常が引き金となって生じる慢性的に続く難治性の疼痛であり、その主症状の一つに軽い触刺激が激痛となって感じられる「アロディニア」がある。マウス神経障害性疼痛を用いた研究により、このアロディニアに大脳皮質一次性感覚野 (S1) のアストロサイトの異常が関連していることを見出した。末梢の触覚及び痛覚情報は、それぞれの情報伝達に特化した独立した一次求心性神経により脊髄後角までその情報を伝え、さらにそれぞれ独立した上位神経により、最終的にはS1に情報が送られ、そこでまたそれぞれ独立した触覚回路及び痛覚回路に伝わる。正常時には、このように独立した知覚情報の伝達系であるが、慢性疼痛時には、S1での触覚回路と痛覚回路が混線することで、触刺激が疼痛回路を刺激しまう「アロディニア」が惹起されることを明らかとした。この混線を引き起こす責任細胞が、S1アストロサイトなのであり、アストロサイトがシナプス新生により独立した神経回路を混線させることが病因であった。つまり、神経損傷が起こると、S1アストロサイトが活性化し、 Ca^{2+} 興奮性を亢進させ、この Ca^{2+} 依存的にシナプス新生因子トロンボスポンジン1 (TSP1) が産生・放出され、これが $\alpha 2 \delta 1$ 受容体を刺激することで、S1シナプスの新生が亢進し、それによりS1触覚回路と痛覚回路の混線を起こすことがアロディニアの分子病態であった。アストロサイトの Ca^{2+} 興奮性を薬理的及び分子生物学的に抑制したマウスでは、シナプス新生もアロディニアも消失することから、アストロサイト Ca^{2+} 興奮性亢進を発端とするアストロサイトの機能変調は、神経障害性疼痛の結果ではなく、原因であることが明らかとなった。本結果は、大脳皮質アストロサイト活動亢進と神経障害性疼痛との因果関係を明らかにしたと共に、アストロサイトへの介入が、本疾患の新しい治療戦略になり得ることを示唆するものである。