

【目的】 痛みは生体の警告系として重要な感覚であるが、過度な痛みや慢性痛は患者の QOL を著しく損なうため、痛みの神経回路基盤の解明による画期的な鎮痛薬の開発が急務の課題である。前帯状皮質 (anterior cingulate cortex : ACC) は痛みの処理や慢性化に関与し、近年、痛み情報処理における ACC 神経の役割が徐々に明らかになっている。しかし、未だ ACC 神経活動制御の神経回路機構の全容は依然として不明な点が多く残されており、特に ACC 活動を抑制的に制御する神経回路メカニズムの詳細とその慢性疼痛時の機能変調については明らかになっていない。そこで、ACC を制御する新たな疼痛制御神経回路の探索を目的とし、逆行性トレーサーにより ACC に投射する神経核を網羅的に解析し、ACC が非常に強い入力を前障 (claustrum : CLA) から受けることを見出した (下図)。CLA は ACC を含む前頭前皮質と相互の投射を持ち、皮質内の局所抑制性神経回路を利用して皮質活動を抑制的に制御し、睡眠と関連する脳波の発生や行動の意思決定に関与する。そこで特定した回路に関して遺伝学的なツールを用いることで、その神経回路の疼痛制御における役割を検討した。

【方法】 ACC 神経がどのような神経核から投射を受けるのかを明らかにするために、ACC に逆行性トレーサー (レトロビーズ) を処置し、逆行性に標識される神経核をコンフォーカル顕微鏡で観察した。上記の実験で見出した CLA→ACC 回路の解析を目的として、ACC に投射する CLA 神経 (CLA[→]ACC 神経) を遺伝学的にラベルする手法の開発を行った。具体的には ACC 神経に逆行性に組換え酵素の Flp を発現させるアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを処置、CLA 神経に Flp 依存的に機能性タンパク質として抑制性人工受容体の PSAM⁴-Gly と興奮性人工受容体の hM3Dq を発現させる AAV ベクターを処置することで CLA[→]ACC 神経特異的に遺伝子導入を行った。このように CLA 神経を標識したマウスを用いて行動学的な解析を実施した。

【結果】 ACC 神経に逆行性トレーサー (レトロビーズ) を処置し、ACC への神経投射を網羅的に解析したところ、ACC は CLA 神経からの強い投射を受けることが明らかとなった。さらに、この神経投射の行動学的な役割を調べるために、方法に記載の AAV ベクターの処置により CLA[→]ACC 神経特異的に抑制性の化学遺伝学的受容体 (PSAM⁴-Gly) を発現させた。CLA[→]ACC 神経特異的な抑制は機械刺激に対する過敏化を引き起こした。一方で、興奮性の人工受容体 (hM3Dq) による CLA 神経の活性化では、予想に反して痛覚過敏が認められた。これらの結果は、CLA→ACC 回路が複雑なメカニズムで ACC 神経活動と疼痛を制御することを示唆しており、活動の亢進と減弱のいずれかもしくは両方の CLA 活動異常が慢性疼痛時の前帯状皮質活動変調メカニズムに関与することが想定される。今後、CLA→ACC 回路の疼痛制御機構の詳細を解明することにより、慢性疼痛時に認められる痛覚過敏や不安症状を軽減する薬物の開発や新たな鎮痛薬の開発に繋がることが示唆される。

ACC に逆行性トレーサーを処置した際の CLA での細胞標識

