

# “持続する強い痛み”を生み出す原因物質の発見

～画期的な痛み治療へ～

川股知之 谷奥 匡

和歌山県立医科大学医学部麻酔科学講座

# リウマチ・外傷・手術・がんの痛み

- ◆ 持続・慢性化する強い痛み
- ◆ 動いただけで痛い
- ◆ 息を吸うだけで痛い
- ◆ ガーゼが触れただけで痛い

軽微な機械刺激で強い痛み



生活の質（QOL）を著しく低下させる



がん性痛



リウマチ



外傷痛



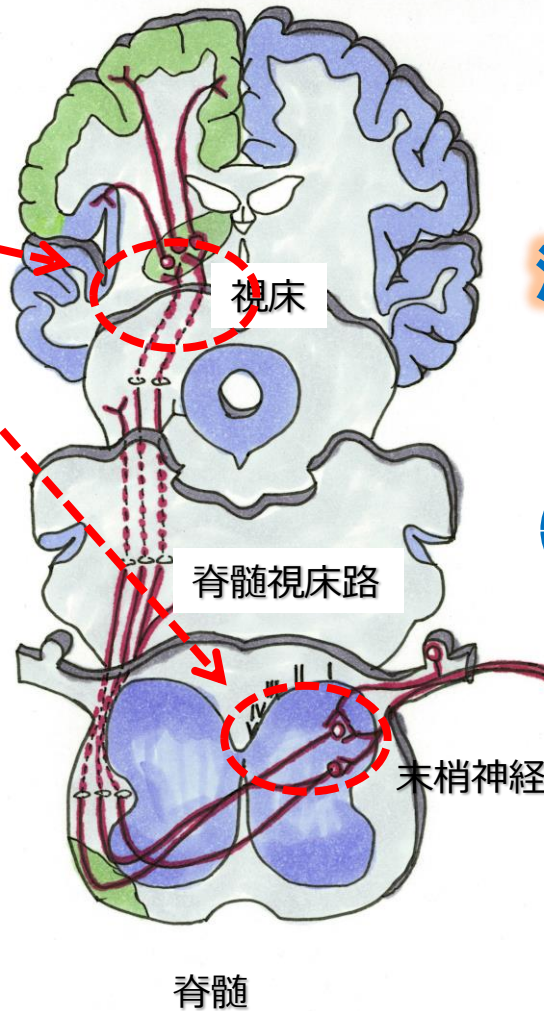
術後痛

# 痛みの伝達と鎮痛法

医療用麻薬 ★

アセトアミノフェン

痛みの伝達を抑制



消炎鎮痛薬

痛みを過敏化させる物質の発生を抑制

痛みの伝達

# 医療用麻薬の副作用

眠気

扁桃体・帯状回

情動制御

腹側被蓋野・側坐核

依存

中脳水道周囲灰白質  
延髄網様体・大縫線核

痛みの制御

末梢性

便秘

CTZ

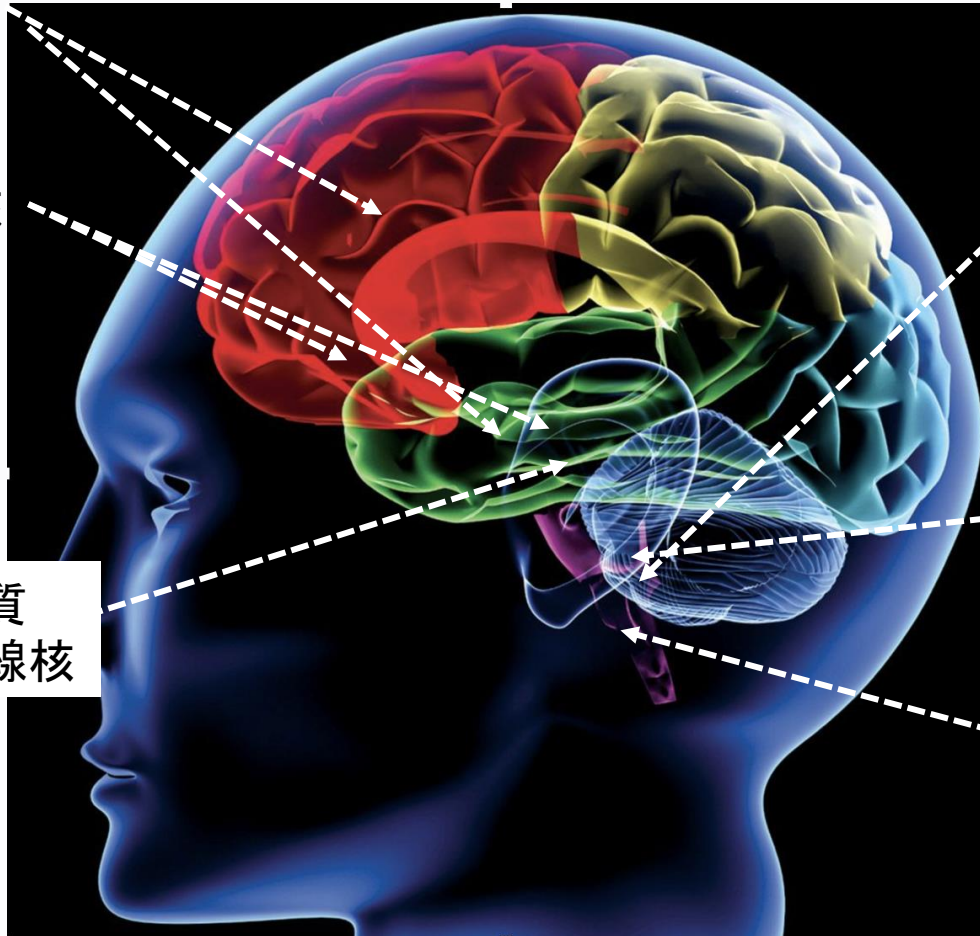
嘔気嘔吐

孤束核

鎮咳効果

延髄呼吸中枢

呼吸抑制



# 医療用麻薬の副作用を防ぐために

医療用麻薬の内服

+

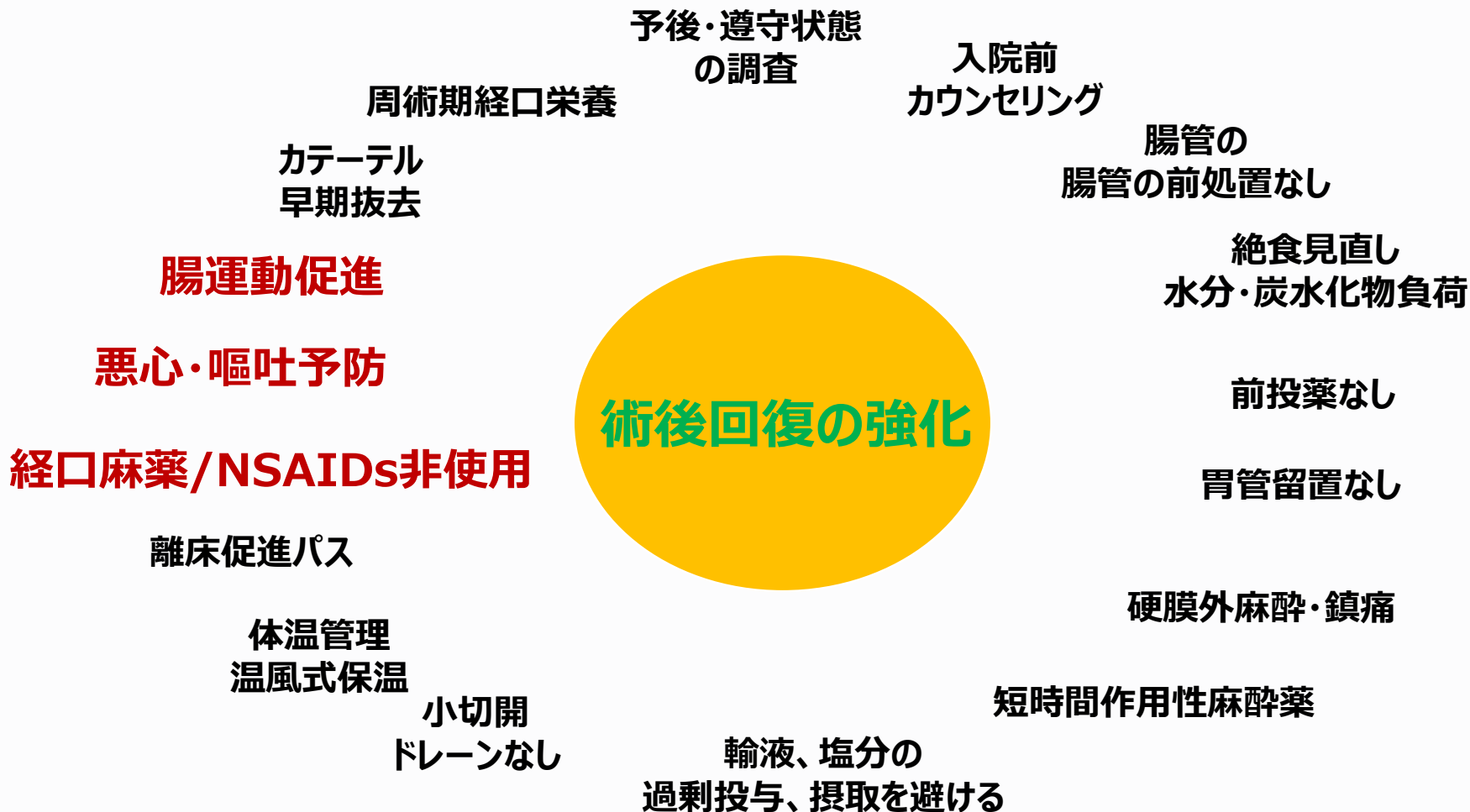
便秘薬

制吐薬

眠気は我慢

3点セット

# 外傷後・手術後に医療用麻薬は推奨されない



# 医療用麻薬の副作用

## 眠気

扁桃体・帯状回

情動制御

腹側被蓋野・側坐核

依存

中脳水道周囲灰白質  
延髄網様体・大縫線核

痛みの制御

末梢性

便秘

CTZ

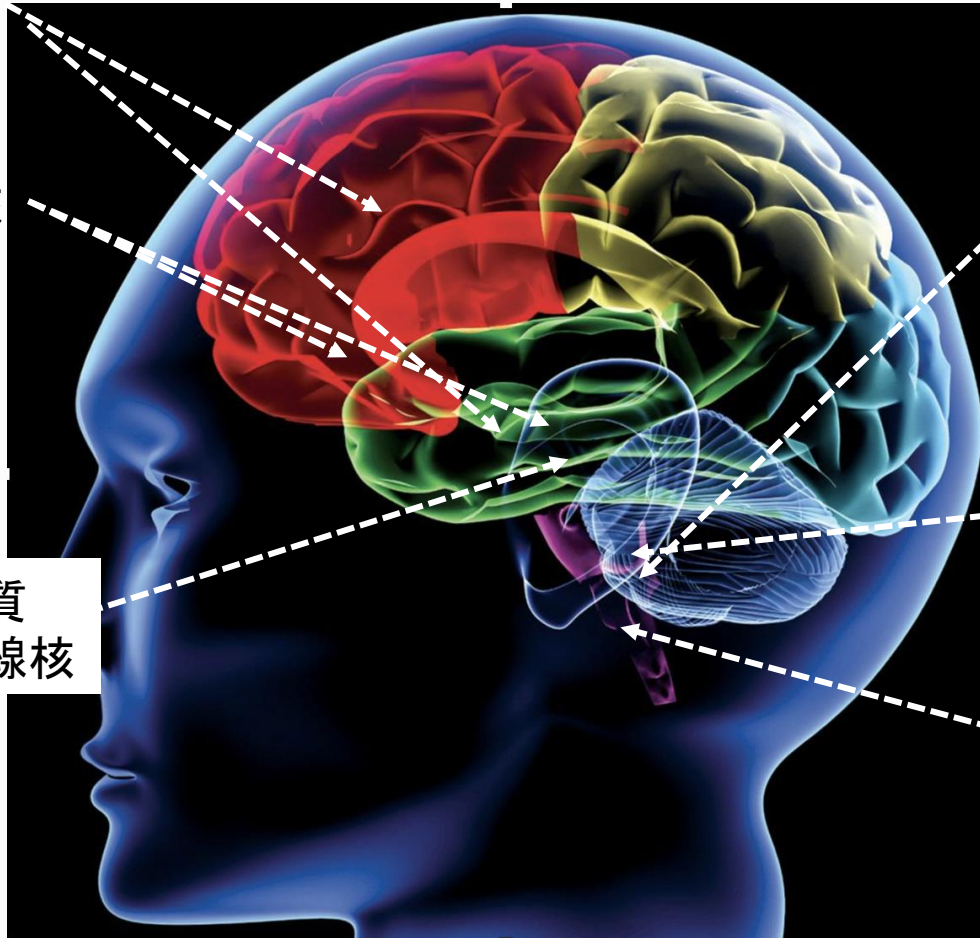
嘔気嘔吐

孤束核

鎮咳効果

延髄呼吸中枢

呼吸抑制



# 医療用麻薬による社会問題

**依存・乱用**      **呼吸抑制**





**がん性痛**



**リウマチ**

# 中枢性（脳）の副作用ない鎮痛薬

## 鎮痛効果の高い鎮痛薬



**外傷痛**



**術後痛**

# 研究目的

**痛風・リウマチ・外傷・手術・がんにおいて**

**軽微な刺激で“持続する強い痛み”を**

**生み出す機序（物質）を明らかにする**

# 研究方法

## ✓ 軽微な刺激で持続する強い痛みモデル（マウス）



外傷・手術

がん

リウマチ・痛風

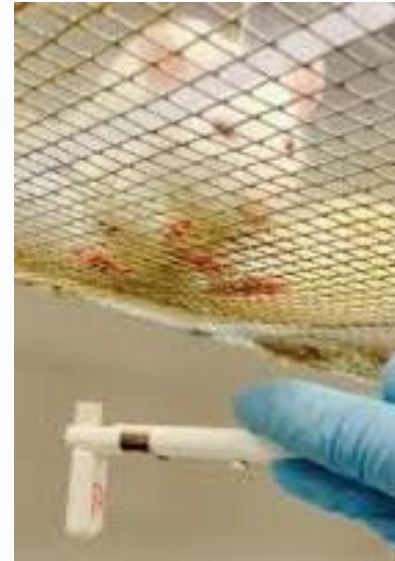
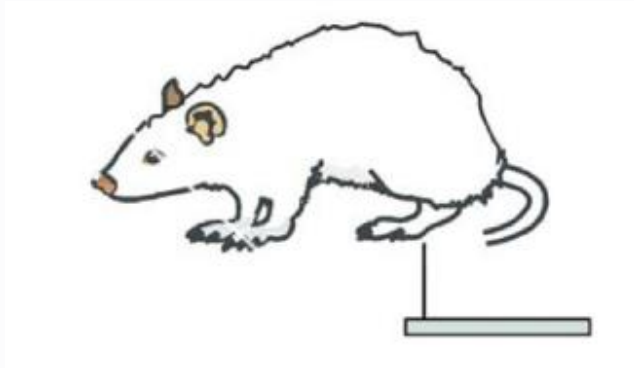
組織損傷痛モデル

炎症痛モデル



# 研究方法

## ✓ 痛みの評価



軽微な機械刺激に対する逃避閾値（刺激の強さ）

# 研究方法

## ✓ 研究戦略

1. “持続する強い痛み”を伝える**神経の同定**

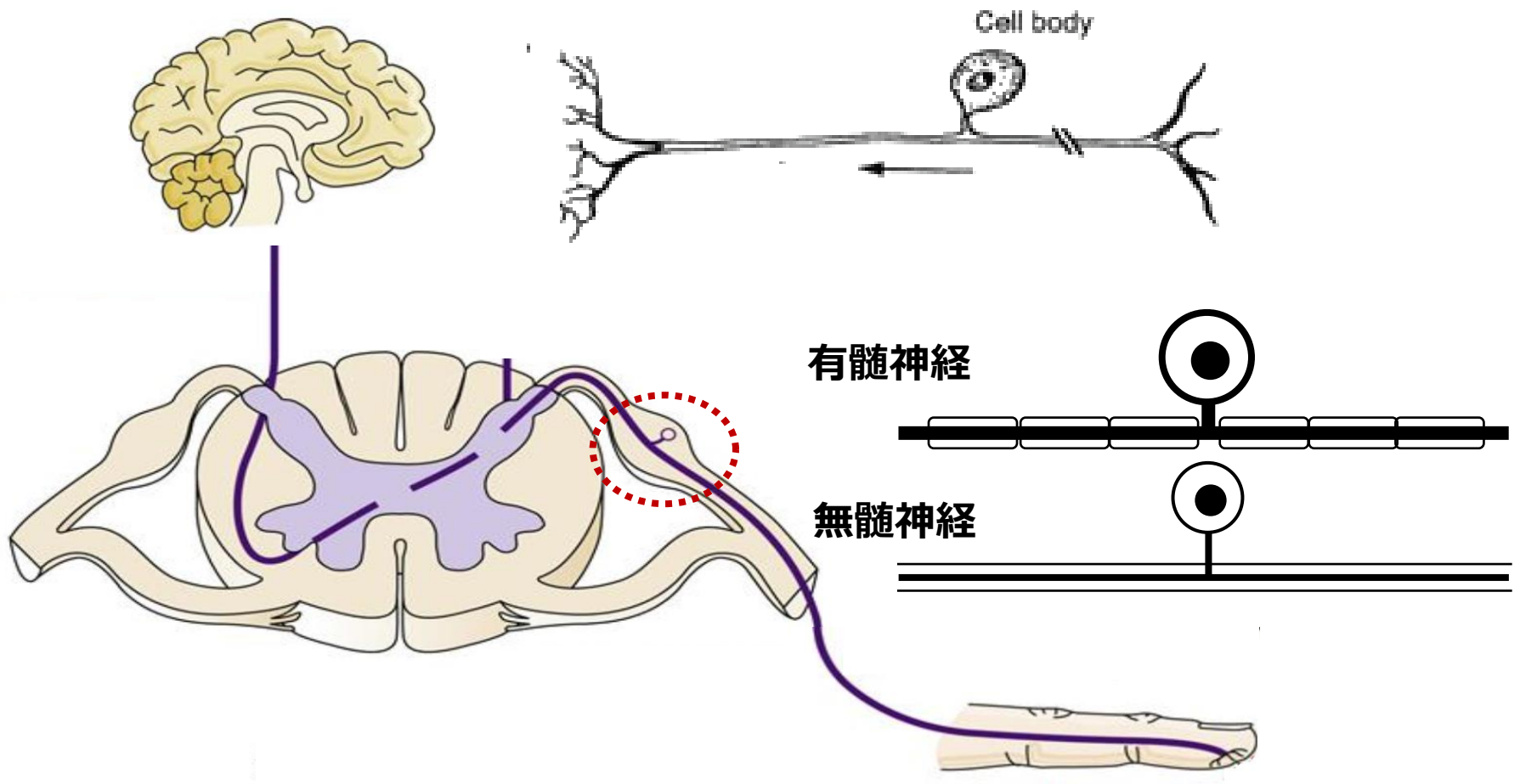


2. “持続する強い痛み”を伝える**候補物質の選定**

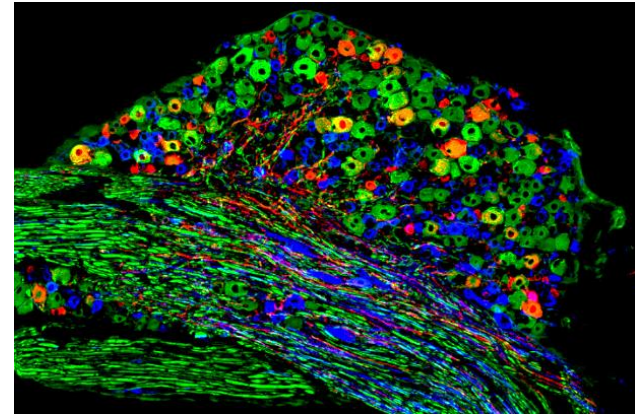
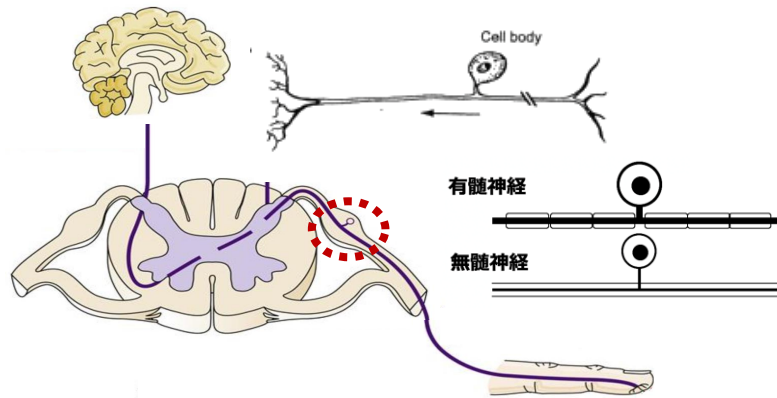


3. “持続する強い痛み”を伝える**物質の同定**

# 1. 持続する強い痛みを伝える神経の同定



# 1. 持続する強い痛みを伝える神経の同定

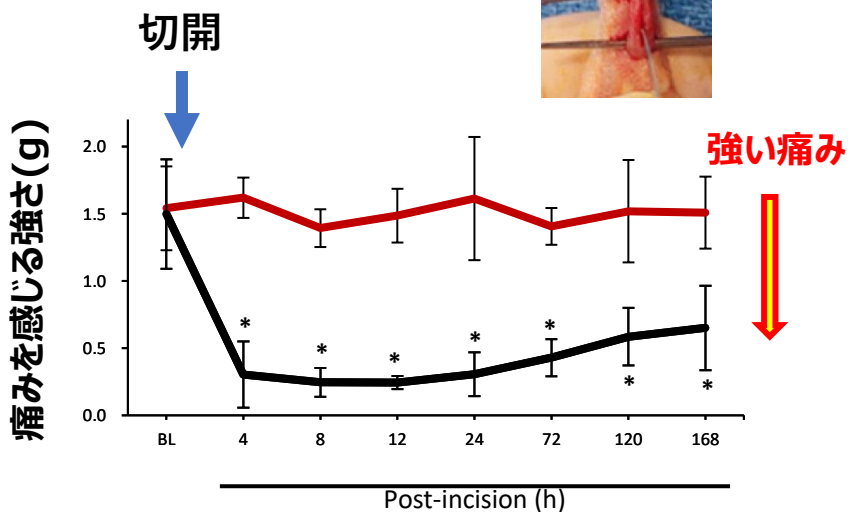


## 末梢神経線維

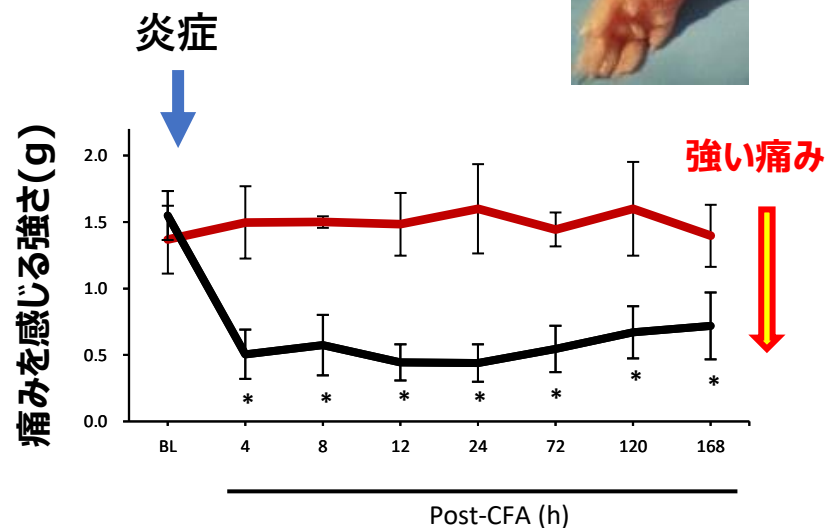


# 1. 持続する強い痛みを伝える神経の同定

## 組織損傷痛モデル



## 炎症痛モデル

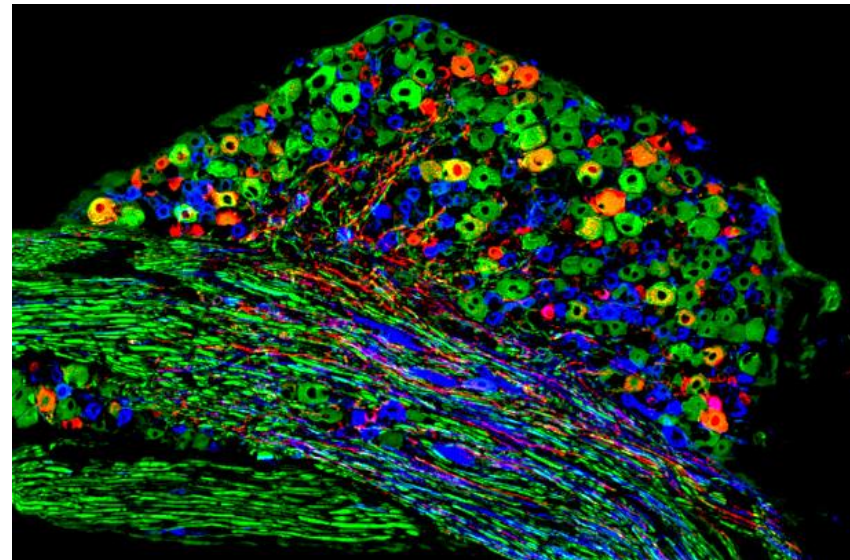
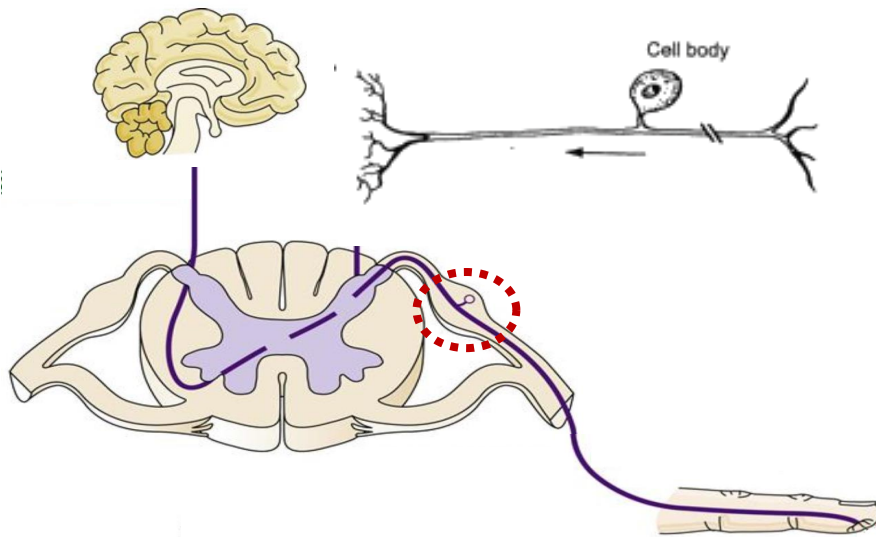


— IB4結合神経を除去したマウス  
— 正常マウス

**IB4結合神経は軽微な機械刺激に対して持続する強い痛み伝達する**



# 1. 持続する強い痛みを伝える神経の同定



末梢神経線維

● 有髄神経線維

無髄神経線維 = 痛みを伝える神経

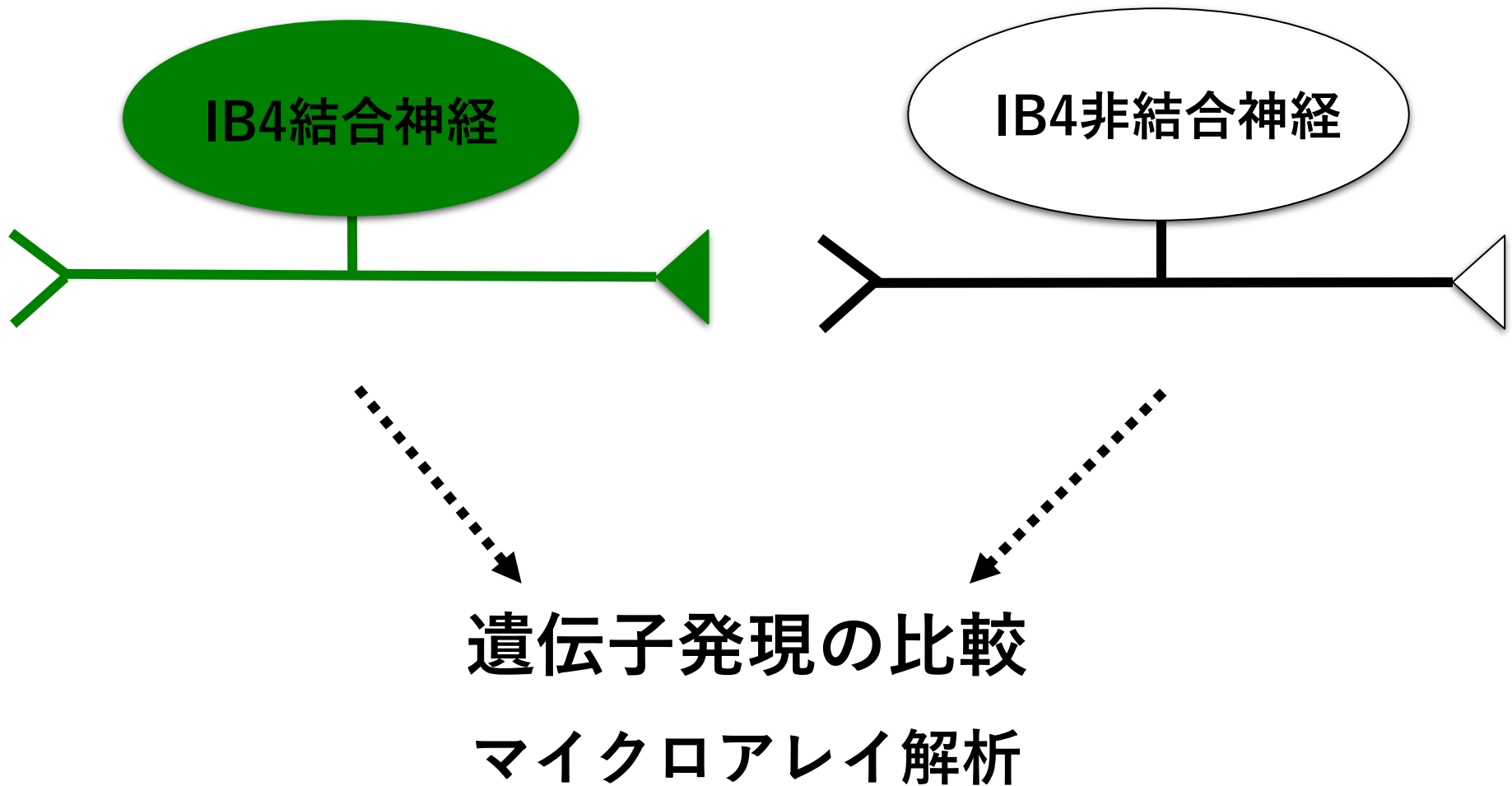
● 神経ペプチド含有神経線維  
(IB4非結合神経)

● 神経ペプチド非含有神経線維  
(IB4結合神経)

熱による痛みを伝達する

軽微な機械刺激で持続する強い痛み

## 2. 持続する強い痛みを引き起こす物質の同定

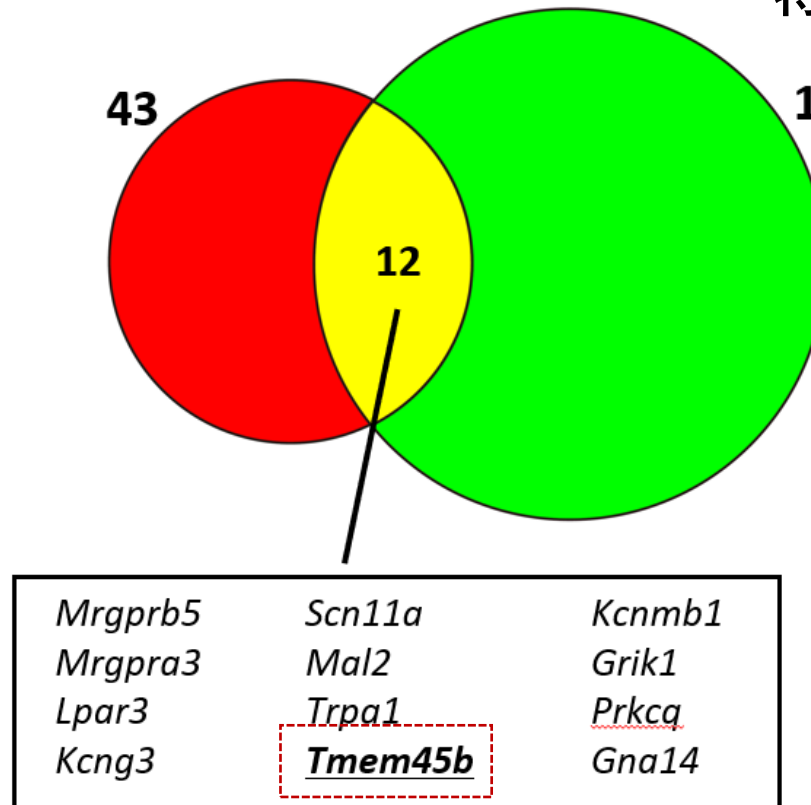


## 2. 持続する強い痛みを引き起こす物質の同定

IB4結合神経に  
強発現する遺伝子

体性感覚神経に  
特異的に発現する遺伝子

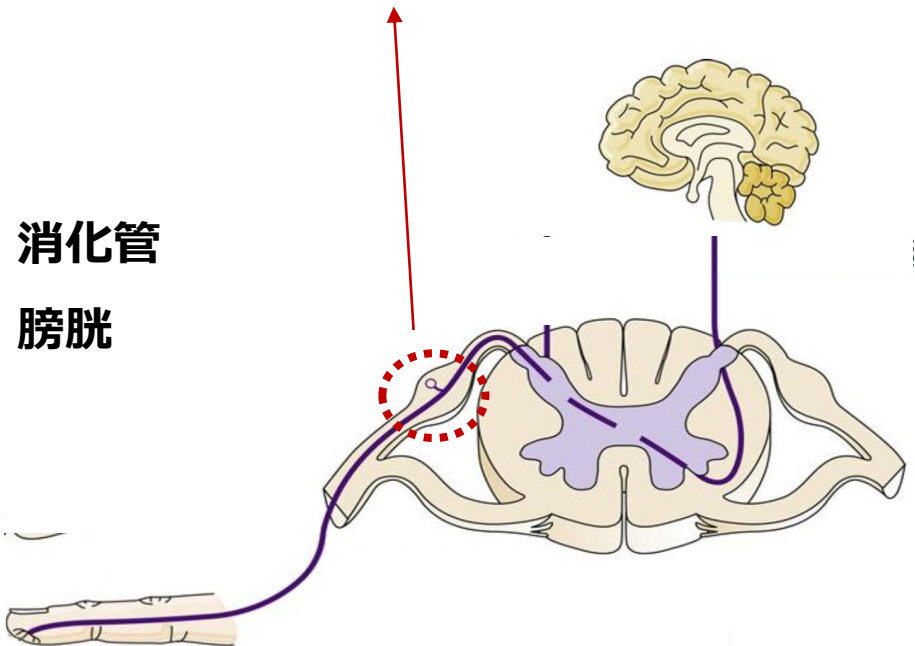
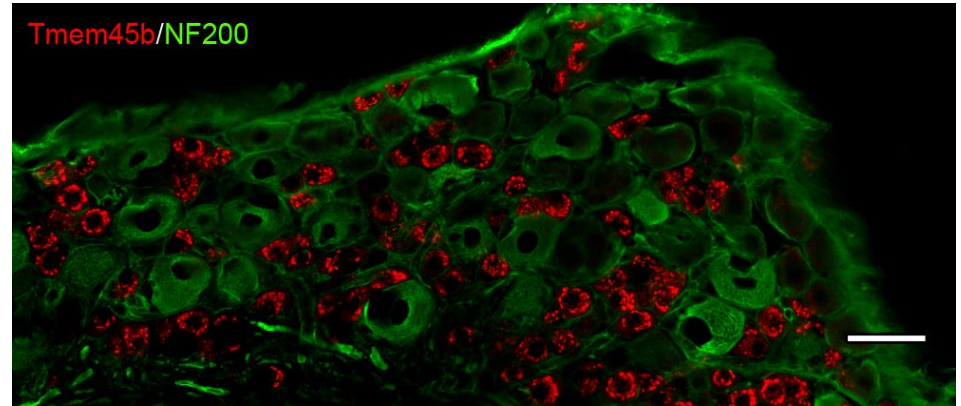
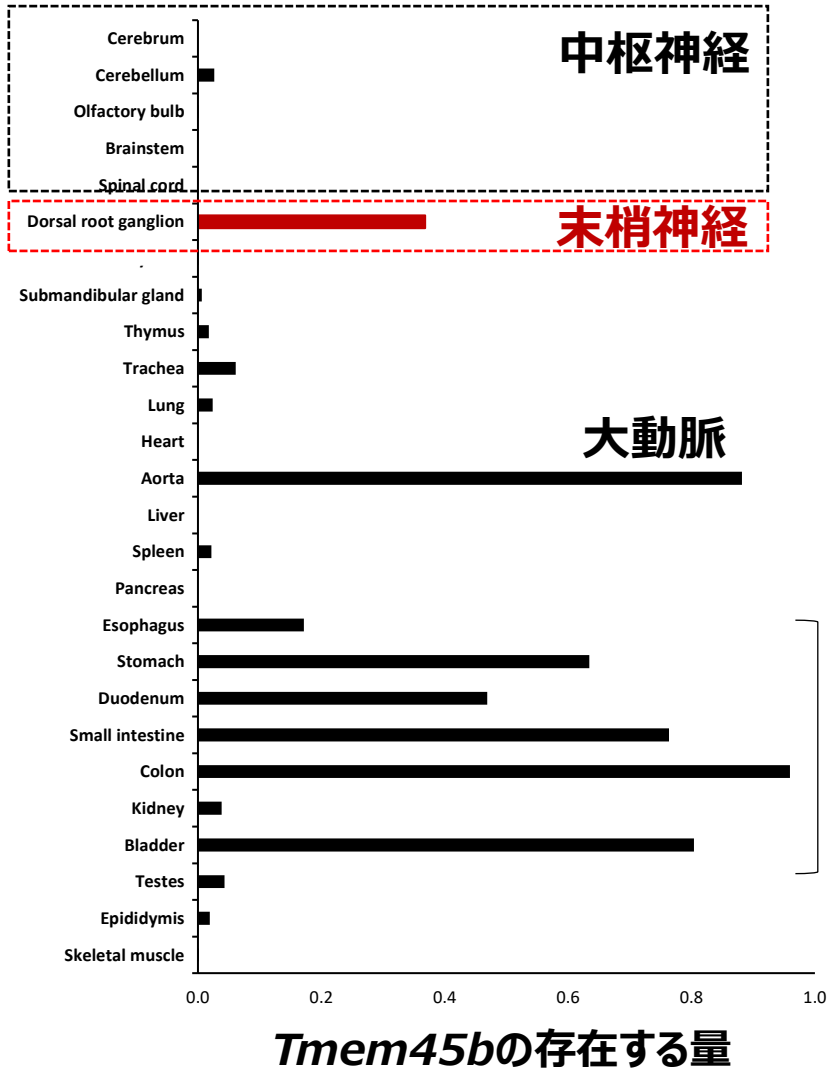
(Santosh et.al. 2012)



Overlapped genes

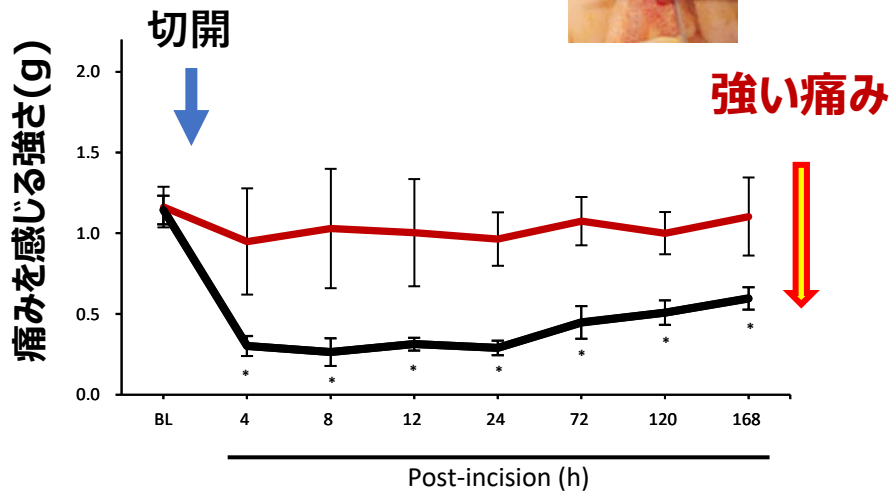
持続する強い痛み発生に重要な分子候補としてTmem45bに着目

# 3. Tmem45bの発現

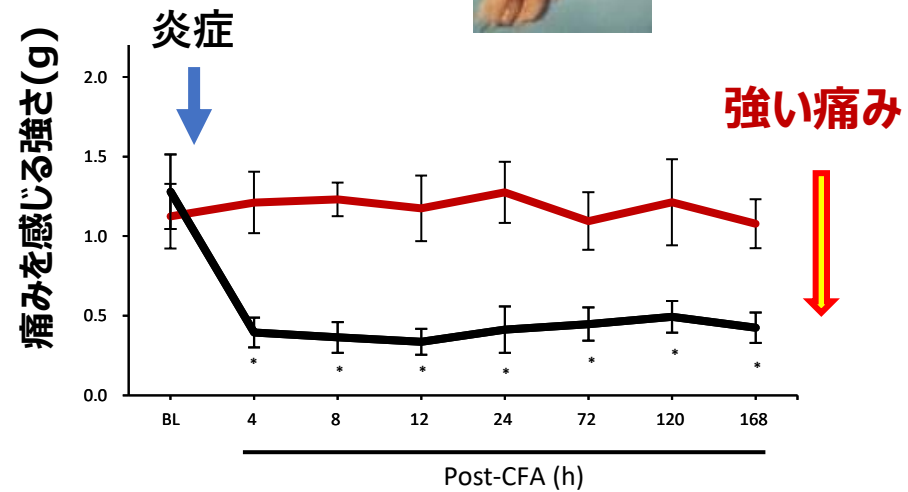


# 4. Tmem45b遺伝子欠損マウス

## 組織損傷痛モデル

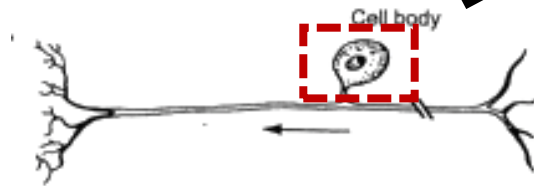
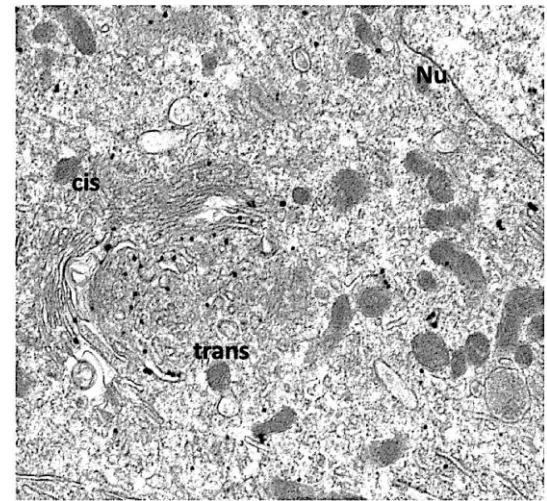
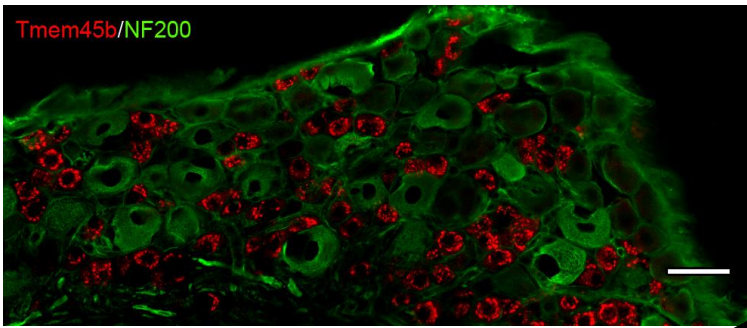


## 炎症痛モデル

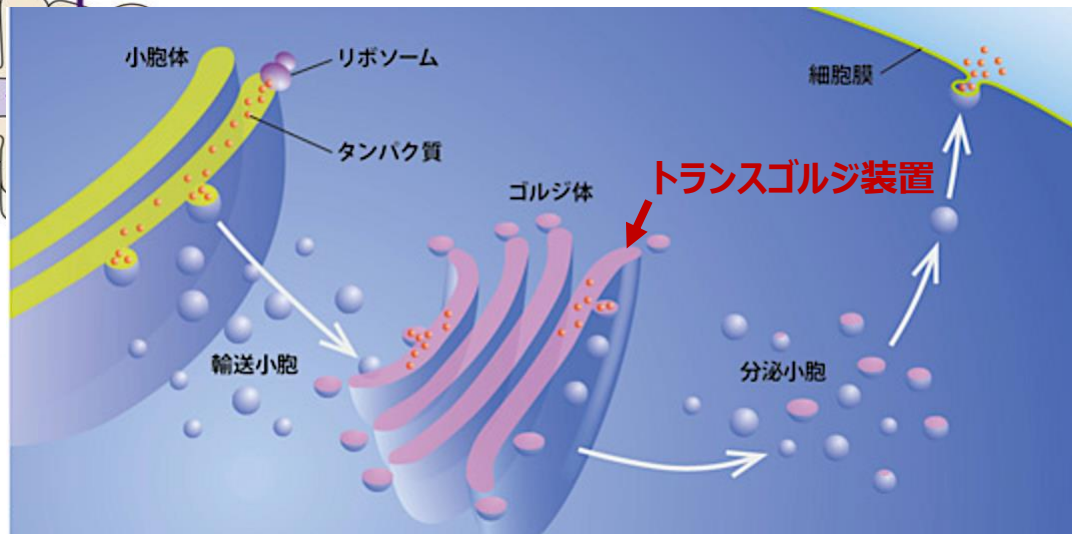
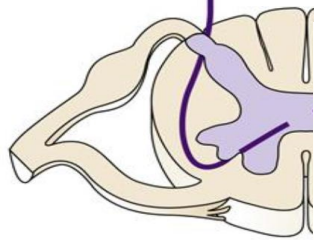


— Tmem45b遺伝子欠損マウス  
— 正常マウス

**Tmem45bは軽微な刺激に対して持続する強い痛みを  
発現するための重要な分子である**



**Tmem45bはトランスゴルジ装置に局在**



**トランスゴルジ装置→細胞で産生された物質の成熟・輸送**

**炎症・損傷**



**Tmem45b活性化**



**“持続する痛み”を伝える物質の成熟・輸送**

# 5. Tmem45bは持続する強い痛みスイッチ



持続する強い痛み

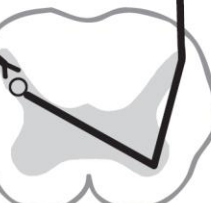
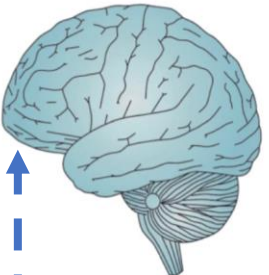
軽微な刺激

炎症・組織損傷によって末梢神経のTmem45bが活性化され、軽微な刺激に対して持続する強い痛みを発生させる

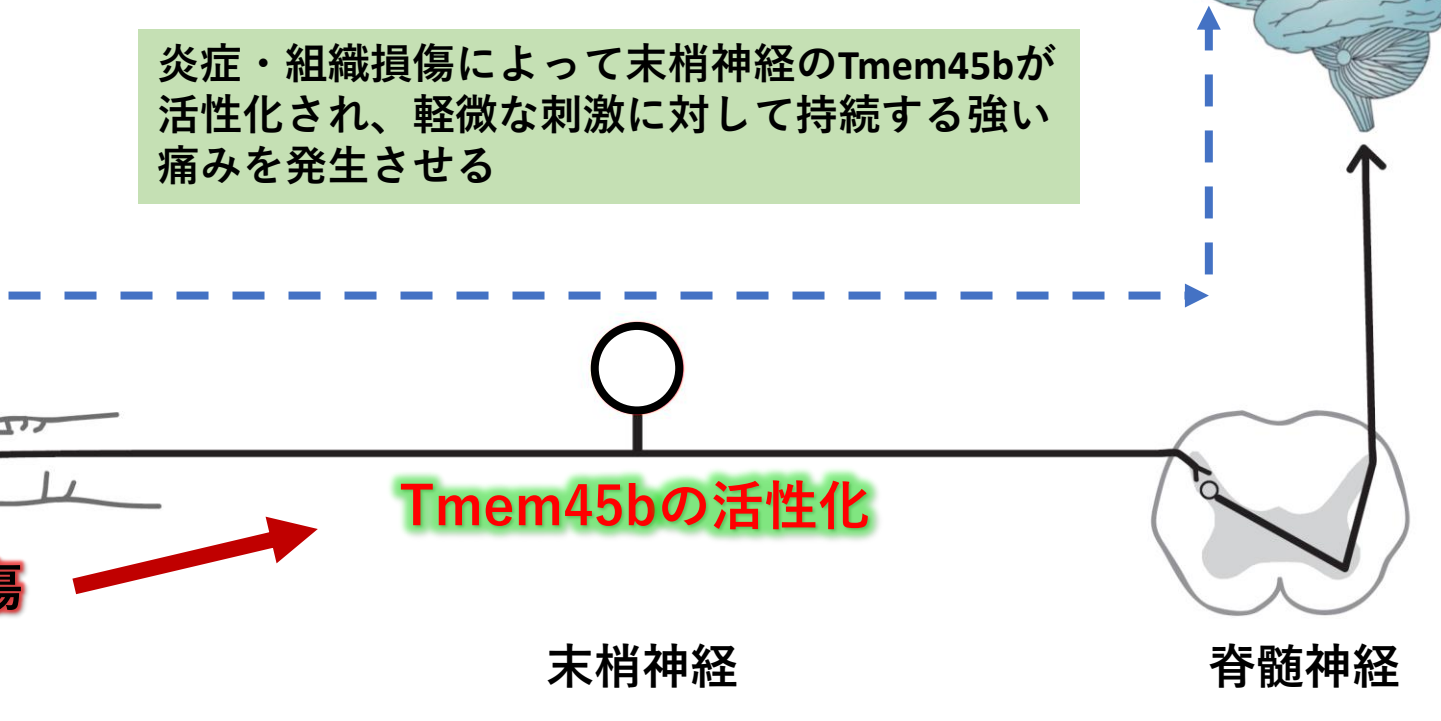


Tmem45bの活性化

末梢神経



脊髄神経



# 研究のまとめ

- 軽微な刺激に対して“持続する強い痛み”を生み出す原因分子としてTmem45bを発見した。
- Tmem45bは脳ではほとんど発現しないため、医療用麻薬で問題となる副作用がないことが予想される。
- Tmem45bをターゲットとした鎮痛方法は痛み治療のゲームチェンジャーとなりうる。



# 本研究成果は、国際科学雑誌 米国科学アカデミー紀要に掲載

**PNAS**

RESEARCH ARTICLE

NEUROSCIENCE

OPEN ACCESS



## Tmem45b is essential for inflammation- and tissue injury-induced mechanical pain hypersensitivity

Tadashi Tanioku<sup>a</sup>, Masayuki Nishibata<sup>a</sup>, Yasuyuki Tokinaga<sup>a</sup>, Kohtaro Konno<sup>b</sup>, Masahiko Watanabe<sup>b</sup>, Hiroaki Hemmi<sup>f</sup>, Yuri Fukuda-Ohta<sup>g</sup>, Tsuneyasu Kaisho<sup>c</sup>, Hidemasa Furue<sup>d</sup>, and Tomoyuki Kawamata<sup>a,1</sup>

Edited by Tomas Hökfelt, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; received December 6, 2021; accepted September 11, 2022

*Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America*  
(米国東部時間 2022 年 11 月 2 日付の電子版に掲載)

DOI number: [10.1073/pnas.212198911](https://doi.org/10.1073/pnas.212198911)

<https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2121989119>

# 共同研究者

和歌山県立医科大学医学部麻酔科学講座

谷奥 匡、西畑雅由、時永泰行、川股知之

和歌山県立医科大学医学部先端医学研究所 生体調節機構研究部

大田（福田）有里、邊見弘明（現 岡山理科大学）、改正恒康

北海道大学大学院医学研究院 解剖学分野 解剖発生学教室

今野幸太郎、渡辺雅彦

兵庫医科大学 生理学 神経生理部門

古江秀昌

**ご清聴ありがとうございました**