HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	骨格痛における感覚神経節マクロファージの病態機能と創薬展開
Author(s)	庵, 敬; 佐藤, 孝紀; 李, 智媛; 北川, 善政; 飯村, 忠浩
Citation	北海道歯学雑誌, 43, 2-4
Issue Date	2022-09-15
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/86829
Type	article
File Information	43_01.pdf

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

北海道歯誌　43：2−4，2022.

最新の歯学

骨格痛における感覚神経節マクロファージの病態機能と創薬展開

Pathophysiological functions of macrophages in sensory ganglia and a perspective of drug development against skeletal pain

[1)] 北海道大学大学院歯学研究院・歯学院　薬理学教室
[2)] 北海道大学大学院歯学研究院・歯学院　口腔診断内科学教室
庵　　敬[1,2)]　佐藤　孝紀[1)]　李　　智媛[1)]
北川　善政[2)]　飯村　忠浩[1)]

は　じ　め　に

骨粗鬆症患者の背中や腰の痛みに代表されるような骨・関節の障害に由来する慢性疼痛は，骨格痛と呼ばれている．骨格痛による身体活動の制限は日常生活動作（ADL）や生活の質（QOL）を著しく低下させ，高齢者は社会参画から遠ざかり，社会への貢献が困難となる．骨格痛の発症・遷延には，骨格系の一次求心性線維の神経細胞体が集合する感覚神経節である脊髄後根神経節（DRG）でのマクロファージ（M1：炎症性，M2：抗炎症性）の活性化や，それに付随して生じる神経炎症（神経細胞と免疫細胞の相互作用により神経系に生じる炎症）が関わっていることが，近年，明らかになってきた．本稿では，骨格痛における感覚神経節マクロファージの病態機能と，神経炎症をターゲットとした創薬展開に関する知見を紹介する．

1．骨格痛とは

骨格の疾患は，慢性疼痛や長期的な身体障害の最も多い原因の一つである．慢性骨格痛は，骨粗鬆症，変形性関節症，転移性骨腫瘍などの多様な疾患群によって引き起こされる．これらの多様な疾患に共通しているのは，骨格痛が発生した場合，重大な副作用を伴わずに疼痛を完全にコントロールできる治療法は現時点でほとんど存在しないということである．骨格痛が多様な疾患群で発生する主な理由は，構造的な支持や運動，内臓の保護，ミネラルや成長因子の貯蔵と放出，血液細胞の誕生と成熟において骨格が重要な役割を担っているためである．重要なことは，骨格の痛みが適切にコントロールされなければ，骨量や筋肉量の低下，心血管系の機能低下，認知機能低下を含む二次的な影響を及ぼし，これらすべてが患者の身体機能やQOLを著しく低下させる可能性があるということである[1)]．

2．感覚神経節マクロファージの疼痛への関与

DRGは，一次求心性線維の神経細胞体が集合する感覚神経節であり，皮膚や骨・関節および筋の体性感覚を担う．頭蓋顎顔面部においては，三叉神経節が主要な一次感覚神経節である．神経損傷による神経障害性疼痛や炎症性疼痛モデルなどの様々な慢性疼痛モデルでは，DRGにおけるマクロファージの増加が報告されており（図1）[2-4)]，マクロファージが神経障害性疼痛や炎症性疼痛をさまざまなレベルで制御していることが明らかになってきている．DRGマクロファージの増加は，常駐マクロファージの増殖もしくは循環単球の浸潤によるものである．神経障害性疼痛時には，常駐マクロファージの増殖[4)]，変形性関節症（OA）では循環単球のDRGへの浸潤によってDRGマクロファージの増加が引き起こされるとの報告がある[5)]．

3．炎症性マクロファージの抑制による骨格痛の改善

マクロファージの表現型と機能は多様で可塑性に富み，周囲の微小環境によって制御されている[6)]．DRGなどの感

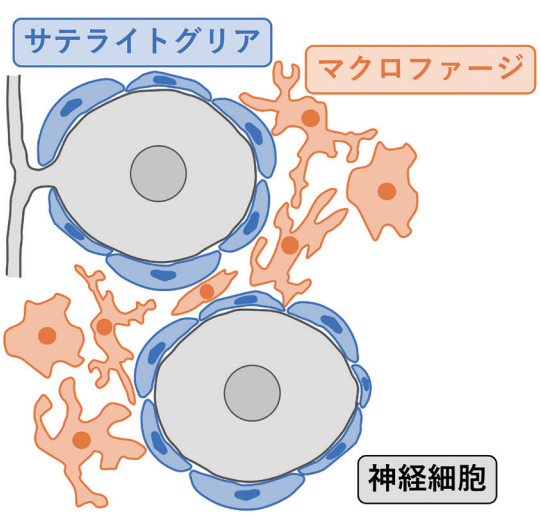

図1．感覚神経節における神経細胞，サテライトグリア，マクロファージ．サテライトグリアが神経細胞体を取り囲み，その周囲にはマクロファージが存在する．これらのクロストークが神経炎症に関わっていると考えられている．

覚神経節のマクロファージは，神経細胞やそれを囲むサテライトグリア細胞（SGC）との相互作用によって恒常性維持や病態機能に関与する．炎症性に活性化されたマクロファージには，M1およびM2といった2種類の古典的な分類がある[7]．M1に活性化されたマクロファージは，高レベルのiNOSを発現し，炎症性の機能的プロファイルを発現する．M2マクロファージは高レベルのCD206を発現し，M1とは対照的に，組織再生を促す機能的プロファイルを有するが，腫瘍の成長をもサポートし得ることが報告されている[8, 9]．

げっ歯類のOAモデルにおいては，神経細胞によってM1の表現型に活性化されたマクロファージがDRGに浸潤しており，関節の損傷の程度とは無関係に，DRGマクロファージがOA疼痛を維持することが示されている[5]．一方で，DRGマクロファージが，疼痛解消に貢献するとの知見もある[10–13]．M2マクロファージを髄腔内に注入するとOAの痛みが抑制される一方，髄腔内に注入したM1マクロファージは，痛みの過敏性を誘導する[5]．M1マクロファージがどのように痛みを促進するのかは完全には解明されていないが，様々な研究が，M1マクロファージが感覚ニューロンを活性化する炎症性サイトカインを放出することで，痛みを促進するという考えを支持している[14, 15]．例えば，神経障害性疼痛では，DRGのマクロファージは活性酸素種（ROS）を放出するだけでなく，IL-1βを放出し，疼痛の持続に寄与している[4, 16, 17]．

マクロファージの機能制御を標的にすることで疼痛緩和を目指した薬理学的な基礎研究がいくつか報告されている．IL4-10融合タンパク（FP）は，マクロファージによる炎症性メディエーターの放出を抑制することが知られている[18]．IL4-10 FPをDRGに局所投与することで，炎症性に活性化されたM1マクロファージを制限し，痛みの持続を抑制できることが示されている．また，抗炎症性のサイトカインであるIL-13でマクロファージをリプログラミングすると，M1マクロファージがM2の表現型にシフトし，神経障害性疼痛が回復することも報告されている[19]．さらに，M2マクロファージは，自らのミトコンドリアを感覚ニューロンに移すことで痛みを解消するとの興味深い報告もある[13]．IL4-10 FPは，大規模な動物モデルにおいて，直接的な鎮痛効果および軟骨保護効果を有することが，さらに示されている[20, 21]．

当研究グループの田中および飯村らは，骨粗鬆症モデルラットを用いた薬理学的実験で，骨形成促進薬であるPTH製剤（テリパラチド：TPTD）が骨量回復効果のみならず，骨粗鬆性の慢性疼痛を寛解させる効果があることを示している[22]．この実験系において，DRGにおける網羅的遺伝子発現の変動解析を行った結果，TPTDは神経細胞に作用して神経炎症を抑制していることが示唆された．

上記の報告は，DRGマクロファージの機能制御が，骨格痛を制御するための重要な新規創薬戦略となっていることを示している．

4. 三叉神経節とマクロファージ

頭蓋顎顔面部からの末梢性侵害刺激は，主に三叉神経によって伝達される．この末梢性侵害刺激に応じて，三叉神経節（TG）の神経細胞は，サブスタンスPやカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）などの神経ペプチドを産生する．神経ペプチドの産生以外にも，TGの上顎神経細胞と下顎神経細胞の間には，独特の非シナプス性相互作用系が存在する[23]．TGの神経細胞はSGCに囲まれており，SGCはTGの神経細胞からの信号を最初に受け取る[24]．この活性化されたSGCは，隣接するSGCやTGニューロンを活性化するATPを放出する．TGでは，ミクログリア/マクロファージ様細胞（MLC）が，TGニューロンまたはSGCからATPを取り込むことによって活性化される[25, 26]．このようなTGニューロン-SGC-MLC間のコミュニケーションにより，異所性疼痛，知覚過敏，アロディニアなどの反応が引き起こされると考えられるが，さらなる研究が必要である．

お わ り に

従来の慢性疼痛治療薬は神経伝達物質を標的としたものが主であり，治療対象として神経炎症は注目されてこなかった．炎症性マクロファージの抑制や神経細胞-免疫細胞の相互作用を制御する，神経炎症のコントロールを目的とした新規慢性疼痛治療薬の育薬・創薬が期待される．

参 考 文 献

1） Mantyh PW: The neurobiology of skeletal pain. Eur J Neurosci, 39: 508-519, 2014.
2） Ghasemlou N, Chiu IM, Julien JP, Woolf CJ: CD11b+Ly6G- myeloid cells mediate mechanical inflammatory pain hypersensitivity. Proc Natl Acad Sci U S A, 112: E6808-6817, 2015.
3） Raoof R, Willemen H, Eijkelkamp N: Divergent roles of immune cells and their mediators in pain. Rheumatology (Oxford), 57: 429-440, 2018.
4） Yu X, Liu H, Hamel KA, Morvan MG, Yu S, Leff J, Guan Z, Braz JM, Basbaum AI: Dorsal root ganglion macrophages contribute to both the initiation and persistence of neuropathic pain. Nat Commun, 11: 264, 2020.
5） Raoof R, Martin Gil C, Lafeber F, de Visser H, Prado J, Versteeg S, Pascha MN, Heinemans ALP, Adolfs Y, Pasterkamp J, Wood JN, Mastbergen SC, Eijkelkamp N: Dorsal Root Ganglia Macrophages Maintain Osteoarthritis Pain. J Neurosci, 41:

8249-8261, 2021.
6) Gordon S, Plüddemann A: Tissue macrophages: heterogeneity and functions. BMC Biol, 15: 53, 2017.
7) Mills CD, Kincaid K, Alt JM, Heilman MJ, Hill AM: M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm. J Immunol, 164: 6166-6173, 2000.
8) Jablonski KA, Amici SA, Webb LM, Ruiz-Rosado Jde D, Popovich PG, Partida-Sanchez S, Guerau-de-Arellano M: Novel Markers to Delineate Murine M1 and M2 Macrophages. PLoS One, 10: e0145342, 2015.
9) Vitale I, Manic G, Coussens LM, Kroemer G, Galluzzi L: Macrophages and Metabolism in the Tumor Microenvironment. Cell Metab, 30: 36-50, 2019.
10) Willemen HL, Eijkelkamp N, Garza Carbajal A, Wang H, Mack M, Zijlstra J, Heijnen CJ, Kavelaars A: Monocytes/Macrophages control resolution of transient inflammatory pain. J Pain, 15: 496-506, 2014.
11) Ji RR, Chamessian A, Zhang YQ: Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation. Science, 354: 572-577, 2016.
12) Bang S, Xie YK, Zhang ZJ, Wang Z, Xu ZZ, Ji RR: GPR37 regulates macrophage phagocytosis and resolution of inflammatory pain. J Clin Invest, 128: 3568-3582, 2018.
13) van der Vlist M, Raoof R, Willemen H, Prado J, Versteeg S, Martin Gil C, Vos M, Lokhorst RE, Pasterkamp RJ, Kojima T, Karasuyama H, Khoury-Hanold W, Meyaard L, Eijkelkamp N: Macrophages transfer mitochondria to sensory neurons to resolve inflammatory pain. Neuron, 110: 613-626.e619, 2022.
14) Arango Duque G, Descoteaux A: Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. Front Immunol, 5: 491, 2014.
15) Atri C, Guerfali FZ, Laouini D: Role of Human Macrophage Polarization in Inflammation during Infectious Diseases. Int J Mol Sci, 19, 2018.
16) Hackel D, Pflücke D, Neumann A, Viebahn J, Mousa S, Wischmeyer E, Roewer N, Brack A, Rittner HL: The connection of monocytes and reactive oxygen species in pain. PLoS One, 8: e63564, 2013.
17) Kallenborn-Gerhardt W, Hohmann SW, Syhr KM, Schröder K, Sisignano M, Weigert A, Lorenz JE, Lu R, Brüne B, Brandes RP, Geisslinger G, Schmidtko A: Nox2-dependent signaling between macrophages and sensory neurons contributes to neuropathic pain hypersensitivity. Pain, 155: 2161-2170, 2014.
18) Steen-Louws C, Hartgring SAY, Popov-Celeketic J, Lopes AP, de Smet MBM, Eijkelkamp N, Lafeber F, Hack CE, van Roon JAG: IL4-10 fusion protein: a novel immunoregulatory drug combining activities of interleukin 4 and interleukin 10. Clin Exp Immunol, 195: 1-9, 2019.
19) Kiguchi N, Sakaguchi H, Kadowaki Y, Saika F, Fukazawa Y, Matsuzaki S, Kishioka S: Peripheral administration of interleukin-13 reverses inflammatory macrophage and tactile allodynia in mice with partial sciatic nerve ligation. J Pharmacol Sci, 133: 53-56, 2017.
20) Steen-Louws C, Popov-Celeketic J, Mastbergen SC, Coeleveld K, Hack CE, Eijkelkamp N, Tryfonidou M, Spruijt S, van Roon JAG, Lafeber F: IL4-10 fusion protein has chondroprotective, anti-inflammatory and potentially analgesic effects in the treatment of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage, 26: 1127-1135, 2018.
21) van Helvoort EM, Popov-Celeketic J, Eijkelkamp N, Coeleveld K, Tryfonidou MA, Wijne CD, Hack CE, Lafeber F, Mastbergen SC: Canine IL4-10 fusion protein provides disease modifying activity in a canine model of OA; an exploratory study. PLoS One, 14: e0219587, 2019.
22) Tanaka T, Takao-Kawabata R, Takakura A, Shimazu Y, Nakatsugawa M, Ito A, Lee JW, Kawasaki K, Iimura T: Teriparatide relieves ovariectomy-induced hyperalgesia in rats, suggesting the involvement of functional regulation in primary sensory neurons by PTH-mediated signaling. Sci Rep, 10: 5346, 2020.
23) Goto T, Iwai H, Kuramoto E, Yamanaka A: Neuropeptides and ATP signaling in the trigeminal ganglion. Jpn Dent Sci Rev, 53: 117-124, 2017.
24) Pannese E, Ledda M, Cherkas PS, Huang TY, Hanani M: Satellite cell reactions to axon injury of sensory ganglion neurons: increase in number of gap junctions and formation of bridges connecting previously separate perineuronal sheaths. Anat Embryol (Berl), 206: 337-347, 2003.
25) Scholz J, Woolf CJ: The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. Nat Neurosci, 10: 1361-1368, 2007.
26) Ton BH, Chen Q, Gaina G, Tucureanu C, Georgescu A, Strungaru C, Flonta ML, Sah D, Ristoiu V: Activation profile of dorsal root ganglia Iba-1 (+) macrophages varies with the type of lesion in rats. Acta Histochem, 115: 840-850, 2013.