

【目的】 神経障害性疼痛は末梢神経障害が治った後も長期的に持続する慢性痛の一種であり、中枢神経系の可塑的变化が病態の原因であるとして理解されている。神経障害性疼痛時には中枢神経系の変化に先駆けて一次求心性神経の細胞体（DRG）で Activating Transcription Factor 3（ATF3）が必ず発現誘導されることが分かっている。種々の痛みのモデルにおいても同様に DRG での ATF3 の発現誘導が認められている。しかし、中枢神経系の可塑的变化に先行した DRG での ATF3 の発現誘導がどのような役割があるのかは不明のままであった。そこで本研究では疼痛における ATF3 の役割を明らかにすることを目的とする。

【方法】 第4腰椎（L4）神経を切断することで神経障害性疼痛モデルマウスを作製し、行動学的な解析を行う。その後、これらのマウスの DRG 及び脊髄を用いて免疫組織化学的な解析を行う。また、神経障害性疼痛モデル作製 5 日目より *Atf3* に対する siRNA を脊髄腔内投与により *in vivo* ノックダウンを行う。

【結果】 神経障害性疼痛モデルマウスで生じる痛みは *Atf3* の siRNA により改善された。また、*Unc93b1* 変異マウスでは神経障害性疼痛に抵抗性を示した。UNC93B1 が担う代表的な経路として TLR9 があるため、TLR9 のリガンドを L4 脊髄神経に処置することで疼痛が生じた。以上のことから、ATF3 が痛みの慢性化のスイッチとして働いていることを見出し、ATF3 の制御により痛みを改善できることが明らかとなった。また、これらの現象を開始させる起始点が末梢神経に発現する TLR9 であることが明らかとなった。

末梢神経障害により DRG で誘導される ATF3 は痛みの慢性化を規定する

