

**【目的】** 近年、高齢化を背景に痛みを有する患者数が著しく増加している（本邦では約2,300万人の慢性疼痛患者が存在）。慢性疼痛は生活の質を低下させ、労働・学習意欲が減退するため、国家的損失に係わる問題であるが、オピオイドやNSAIDsなど既存の鎮痛薬が奏功しない。それ故、慢性疼痛発症に関わるメカニズムを明らかにするとともに、新たな作用機序を有する鎮痛薬の創製が必要不可欠である。

脳・脊髄におけるミクログリアやアストロサイトといったグリア細胞の活性化に伴う炎症反応は、慢性疼痛を惹起する重要な機構の一つである。本研究で着目したREV-ERBは炎症反応の制御に関わる核内受容体であり、REV-ERB作動薬がREV-ERBに結合することで複合体を形成し、これがさらに特定遺伝子のプロモーター領域に結合することで、サイトカインやケモカインなどの炎症性物質の遺伝子発現を転写レベルで抑制することが知られている（図）。

一方で、慢性疼痛に対するREV-ERBの役割・機能に関しては全く研究がなされていない。そこで、我々は培養脊髄アストロサイト及び慢性疼痛モデルマウスを用いて、新規鎮痛薬標的としてのREV-ERBの可能性を検討した。

**【方法】** Wistar系ラット新生仔（生後1日）脊髄より培養アストロサイトを調製した。雄性ddy系マウス（5週齢）を用いて慢性疼痛モデルを作製した。これらの機械的刺激に対する逃避閾値をvon Frey filamentsにより測定することで疼痛反応を評価した。脊髄アストロサイトの活性化は、glial fibrillary acidic protein（GFAP）の発現量を免疫組織化学法により測定することで評価した。疼痛誘発物質のmRNA発現量はreal-time PCR法、タンパク発現量はELISA法にてそれぞれ測定した。REV-ERBのknockdownはRNA干渉法により行った。

**【結果】** 培養脊髄アストロサイトにlipopolysaccharide（LPS）を処置することによる疼痛誘発物質interleukin-1 $\beta$ （IL-1 $\beta$ ）、interleukin-6（IL-6）及びマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）-9発現の増大反応は、REV-ERB作動薬SR9009を前処置することにより有意に抑制された。疼痛誘発物質の発現増大に対するSR9009の抑制効果へのREV-ERBの関与を明らかにする目的でRNA干渉法を用いて検討を行ったところ、REV-ERBのknockdownによりSR9009の抑制効果は有意に低下した。

マウス脊髄も膜下腔内にLPSを投与すると、機械的刺激に対する逃避閾値の低下が認められた。SR9009を脊髄も膜下腔内に前処置することによりLPSによる機械的刺激に対する逃避閾値の低下は有意に抑制された。LPSモデルにおいて、脊髄後角でのIL-1 $\beta$  mRNA及びIL-6 mRNA発現の有意な増大が認められたが、MMP-9 mRNA発現に変化は認められなかった。さらにLPSモデルの脊髄後角におけるIL-1 $\beta$  mRNA及びIL-6 mRNA発現の増大反応は、SR9009を前処置することにより有意に抑制された。またLPSモデルにおいて、脊髄後角でのGFAP発現の増大が認められたが、この反応はSR9009を前処置することにより有意に抑制された。加えて、炎症性疼痛モデルならびに神経障害性疼痛モデルの機械的刺激に対する逃避閾値の低下に対するSR9009の効果を検討したところ、いずれの疼痛モデルに対してもSR9009を脊髄も膜下腔内に投与することにより有意な抑制効果が認められた。

REV-ERB作動薬による鎮痛作用メカニズム

