

【目的】 インターロイキン 27 (IL-27) は、IL-12 サイトカインファミリーに属するサイトカインであり、p28 サブユニットと EBI-3 サブユニットからなる。IL-27 は Th1 誘導作用に加え、免疫・炎症抑制作用を持つユニークなサイトカインであり、特にその免疫・炎症抑制作用は、自己免疫疾患や生活習慣病の背景にある自然炎症、あるいは感染に引き続く過剰な炎症を抑制しうる新規の抗炎症・免疫抑制剤の標的として注目されている。近年、我々は、IL-27 には疼痛抑制作用があることを見出した。IL-27 サブユニット、あるいは受容体 (WSX-1 分子) を欠損するマウスは、痛み刺激に過敏になり、また神経障害に伴う神経因性疼痛が過剰になる。IL-27 による疼痛抑制作用は、既知の消炎鎮痛薬やオピオイド受容体を介したのとは全く異なる新規の疼痛抑制作用によるものと考えられる。本研究では、この IL-27 による疼痛抑制作用に関して、以下の点を明らかにすることを目的とする。1. IL-27 産生細胞、およびその標的となる細胞 (例: 皮膚に存在する細胞、伝達神経、中枢神経系の細胞など) を同定し、その分子機構を明らかにする。2. IL-27 投与と同様の効果を持つ低分子物質などのスクリーニングを行い、新規鎮痛薬のシーズを探索する。

【方法】 IL-27 産生細胞を同定する目的で、IL-27 p28 サブユニットの下流に Venus (蛍光色素) をコードする遺伝子を導入したレポーターマウスを作製し、組織切片を蛍光顕微鏡で解析を行った。IL-27 標的細胞を同定する目的で、痛覚を伝える C 線維を単離し、RT-PCR 法で受容体 (WSX-1 分子) の発現を解析した。また、IL-27 シグナル欠損時の疼痛過敏の責任細胞 (神経線維) を同定する目的で、生体外に単離した神経線維を刺激し、各神経線維の興奮 (発火) を測定した。また、神経線維以外に、皮膚や、中枢神経系が IL-27 の産生細胞・標的部位となっている可能性を考え、単離可能な細胞に関して IL-27 やその受容体の発現を解析した。IL-27 に関する創薬シーズの探索について、上記 IL-27 レポーターマウスと同様のレポーターベクターを遺伝子導入したレポーター細胞を作製し、IL-27 産生を誘導する物質の探索に方針を変更、スクリーニングを行った。

【結果】 IL-27 レポーターマウス組織の蛍光顕微鏡による観察では、皮膚、神経線維、中枢神経系ともに、無刺激状態で蛍光シグナルを発する細胞は観察されなかった。IL-27p28、および WSX-1 を欠損するマウス由来の C 線維はともに、野生型に比べ過剰な神経興奮を示した。しかし、これらの細胞において p28 や WSX-1 の発現は確認できなかった。皮膚ランゲルハンス細胞、中枢内グリア細胞では、WSX-1 の発現が確認できた。レポーター細胞を用いたスクリーニングでは、複数の IL-27 産生誘導物質候補を得ることが出来た。

IL-27 による疼痛制御; 産生細胞と標的部位

