

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：新規周期性四肢疼痛症の加齢による寛解の分子機構解明と創薬への応用
2. 研究開発代表者：小林 果（京都大学大学院医学研究科環境衛生学分野）
3. 研究開発の成果

我々が日本で見出した新規の疼痛疾患、周期性四肢疼痛症は Nav1.9 の変異（変異 X1 および X2）が原因であり、乳児期から思春期に四肢の痛み発作を頻発するが成人期には軽快する、気圧低下・寒冷曝露など環境要因が痛みを誘発するという特徴を有している。本研究では、周期性四肢疼痛症の原因となる Nav1.9 新規変異が病態に果たす役割の解明と、本臨床型についての日本における臨床疫学的検討を行う。また、モデル動物を確立し創薬への利用を目指す。

平成 27 年度の成果を以下に示す。

①Nav1.9 変異体安定細胞株を用いた解析

我々が樹立した細胞膜で十分なチャネル発現があることを確認した後、Nav1.9 変異安定細胞株でのボルテジクランプによる電流解析を行った。その結果 Nav1.9 野生型と変異体（X1 および X2）の間には有意な差を認めず、変異がチャネルのゲート特性に著名な影響をもたらさないことを示唆している。したがって安定細胞株は Nav1.9 変異体のチャネル電気生理学的特性を解析するには適さない可能性が高いと考えられる。今後は Nav1.9 の輸送・分布に関してメカニズムと変異が与える影響の解明を行う。

②Nav1.9 変異体 Knock-in マウスを用いた解析

我々が作成した Nav1.9 X2 変異体 Knock-in マウスを用いて機械刺激、温刺激、冷刺激について疼痛行動解析を行った。その結果、Knock-in マウスにおいては疼痛閾値が低下することが証明され、ヒトにおける Nav1.9 変異による疼痛の誘発がマウス実験により再現された。しかしながら老齢マウスにおいても若年マウスと同様の疼痛閾値低下が認められ、ヒトとマウスでの表現型には種差があることが示唆された。さらに Knock-in マウス DRG ニューロンのカレントクランプによる電位解析を行った。その結果、Knock-in マウス DRG ニューロンにおいては発火頻度が上昇していることが示され、Nav1.9 変異が DRG ニューロンの過剰興奮を引き起こして、疼痛が生じることが示唆された。以上より、Knock-in マウスは創薬における疾患モデルとして有用であることが示され、また痛み全般に関する疼痛モデルマウスとしての利用も期待できる。

③症例収集および臨床的特徴付け

学会での呼びかけ等を通じて症例収集を行って新たな 1 家系を見出し、現在まで計 6 家系に研究参加をしていただいている。患者への詳細な病歴、症状の問診を行い、①乳児期から思春期に四肢の大関節周囲に疼痛発作を引き起こす、②寒冷曝露や低気圧への曝露が発作の誘導因子である、③痛みに対して、NSAIDs が一定の効果が認められる、④思春期以降痛み発作は寛解するが、頻度は低いが発作を起こす場合があるという患者に共通する症状を明確にした。また、頻度は低い、頭痛、下痢などを伴う症例が存在することも明らかにした。