



日本医科大学  
Nippon Medical School

## プレスリリース

2017年7月5日

### 神経障害性疼痛に重要なマイクロRNA クラスターを同定 —疼痛治療に対する核酸医薬への期待—

#### 【要旨】

日本医科大学大学院医学研究科薬理学分野の坂井敦講師と同鈴木秀典大学院教授らによる共同研究チームは、神経障害性疼痛の主要因の1つである電位依存性カリウムチャネルの調節異常に関わるマイクロRNA クラスター（注1, 2）miR-17-92 を同定しました。本研究成果は臨床上の大きな課題の1つである神経障害性疼痛の発症メカニズムの一端を明らかにすると共に、核酸医薬による電位依存性カリウムチャネルを標的とした治療戦略の開発に寄与することが期待されます。

本研究成果は、平成29年7月5日に英国のオンライン科学誌 Nature Communications に掲載されました。

#### 【背景と成果】

神経障害性疼痛は一部のがんや糖尿病、HIV 感染などに伴って見られる体性感覚神経系の障害により生じる痛みであり、長期間にわたって痛みが続くこともあることから多くの患者が存在しています。しかしながら、現在使われている鎮痛薬は効果が不十分であることや、有害作用があるために、十分な治療を行えていないのが現状です。このような病的な痛みは強い苦痛であるのみでなく、就労が困難となることもあるため社会的にも大きな問題となっています。

電位依存性カリウムチャネルには約40もの様々な種類が存在します。これらは正常な神経活動に不可欠であり、その一部の発現低下は神経障害性疼痛の主要因の1つであることから、電位依存性カリウムチャネルは有力な治療標的と考えられています。すなわち、疼痛に関わる複数の電位依存性カリウムチャネルを選択的かつ同時に活性化することは副作用が少なく強力な鎮痛薬の開発に繋がることが期待されています。

マイクロ RNA は多くの特定の遺伝子と塩基配列依存的に結合し、それらの標的遺伝子の働きを抑えるため、正常な生命機能において重要な役割を担っています。特に、マイクロ RNA クラスターは複数のマイクロ RNA を介することで、より多くの遺伝子を抑制するため、生命機能への影響は非常に大きなものとなります（図 1）。

今回私たちはマイクロ RNA クラスターの 1 つである miR-17-92 が疼痛に関わる複数の電位依存性カリウムチャネルの発現調節において重要な役割を担っていることを明らかにしました。マイクロ RNA クラスターは通常 2-3 種のマイクロ RNA から構成されていますが、miR-17-92 クラスターには 6 種ものマイクロ RNA が存在している点で非常に特徴的です。6 種全てのマイクロ RNA は神経障害性疼痛モデルラットにおいて、損傷を受けた一次感覚神経（注 3）において長期に亘って発現量が上昇していました。このうち、4 種のマイクロ RNA (miR-18a, miR-19a, miR-19b, miR-92a) は単独で痛みを惹起する一方で、これらのマイクロ RNA の機能を抑制することは神経障害性疼痛を強力かつ長期的に和らげることができました。この鎮痛効果の仕組みを解明するためにマイクロ RNA の標的遺伝子予測などのバイオインフォマティクス（注 4）により解析したところ、神経機能に重要な分子ネットワークが抽出され、特に疼痛に関与することが知られている電位依存性カリウムチャネルが複数同定されました。実際に、これらのチャネルの発現量は miR-17-92 により調節を受けていることが実験的に認められました。また、miR-17-92 によるカリウムチャネル発現量の変化に一致して、一次感覚神経におけるカリウム電流も変化することが明らかとなりました。以上より、miR-17-92 マイクロ RNA クラスターが痛みの伝達に関わる複数のカリウムチャネルの発現をまとめて低下させることで神経障害性疼痛の一因となっていることが明らかになり、miR-17-92 の働きを阻害することによって疼痛が緩和できることが分かりました（図 2）。

#### 【今後の展望】

本研究成果から、神経障害性疼痛の主要因の 1 つである電位依存性カリウムチャネルの発現低下メカニズムの一端が明らかになりました。miR-17-92 は疼痛に関わる複数のカリウムチャネルを一括調節していることから、個々のカリウムチャネルを個別に治療標的とするよりも優れた治療戦略を提供する可能性があります。また、miR-17-92 が将来的な核酸医薬による神経障害性疼痛の魅力的な治療標的となる可能性も考えられます。しかしながら、一次感覚神経への薬物送達システムの問題や miR-17-92 の働きを阻害することによるその他の生命現象への影響など多くの課題が残されております。今後 miR-17-92 の更なる機能解析が電位依存性カリウムチャネルを標的とした疼痛治療の開発に寄与

することが期待されます。

#### 【原論文情報】

MicroRNA cluster miR-17-92 regulates multiple functionally related voltage-gated potassium channels in chronic neuropathic pain.

Atsushi Sakai, Fumihito Saitow, Motoyo Maruyama, Noriko Miyake, Koichi Miyake, Takashi Shimada, Takashi Okada, Hidenori Suzuki.

*Nature Communications*

DOI: 10.1038/NCOMMS16049

#### 【補足説明】

(注 1) マイクロ RNA

タンパクへと翻訳されずに機能を有する RNA の 1 種。ゲノムから転写により作られたプリマイクロ RNA が酵素反応により段階的な切断を受けることで 20 塩基程の長さの成熟マイクロ RNA となる。この成熟マイクロ RNA が塩基配列特異的に mRNA と結合することにより、その mRNA がタンパクへと翻訳される過程を抑制する。

(注 2) マイクロ RNA クラスタ

ゲノム上の限られた範囲に集まっているマイクロ RNA のこと。複数のマイクロ RNA が協同で働くことにより、単独で存在するマイクロ RNA よりも大きい影響を遺伝子発現に対して及ぼしうる。

(注 3) 一次感覚神経

体表（皮膚・粘膜など）や体内（筋・内臓など）における感覚情報を検出し、脊髄へと伝搬する神経。痛覚に加えて、触覚や温度覚などの体性感覚に関する情報を伝える。

(注 4) バイオインフォマティクス

遺伝子の塩基配列や発現量のような生命情報を基に生理・病態機能などを情報科学的に解析する学問・手法。

#### 【発表者】

日本医科大学薬理学

講師 坂井 敦（さかい あつし）

Tel: 03-3822-2131（内線 5272）

Fax : 03-5814-1684

E-mail : [sa19@nms.ac.jp](mailto:sa19@nms.ac.jp)

【機関窓口】

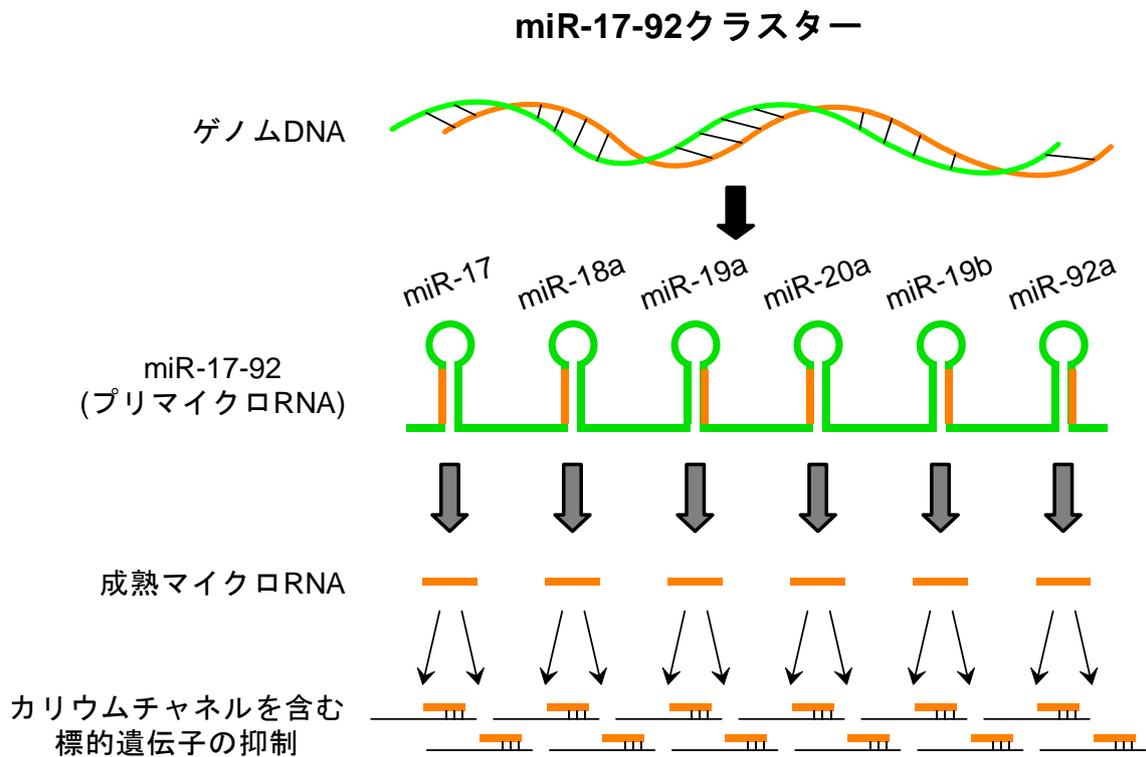
学校法人日本医科大学 総務部 広報課

TEL : 03-5814-6242

FAX : 03-3824-2822

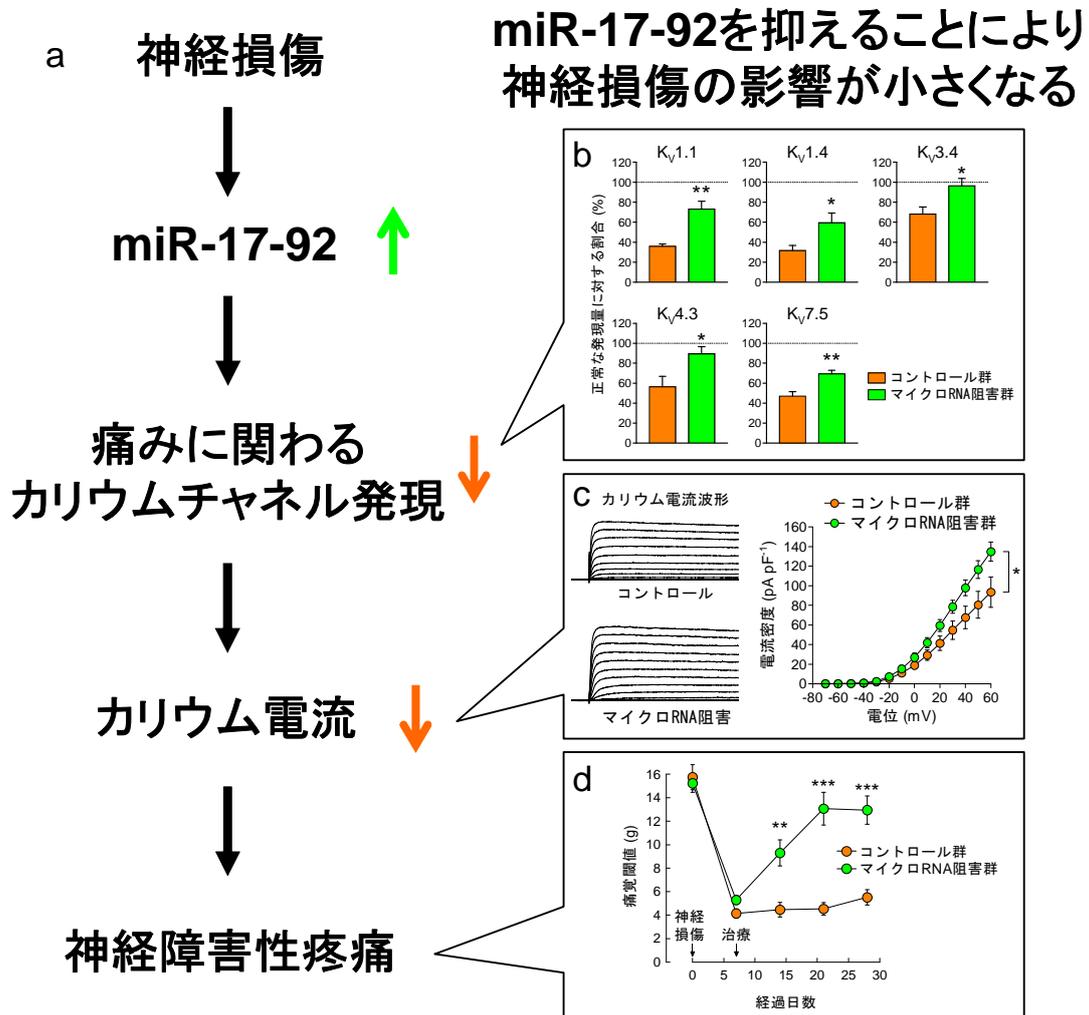
E-mail : [kouhouka@nms.ac.jp](mailto:kouhouka@nms.ac.jp)

(図 1)



miR-17-92 にはゲノムから転写されて出来た同一 RNA 上に 6 種類のマイクロ RNA が存在しています。各成熟マイクロ RNA がそれぞれに対応する標的遺伝子（カリウムチャンネル含む）の翻訳を抑制することで多くの遺伝子発現に影響を与えます。

(図 2)



- a) 神経損傷後の miR-17-92 発現上昇から疼痛に至るまでの概要。
- b) 電位依存性カリウムチャンネルの発現変化。神経損傷により発現低下した複数の電位依存性カリウムチャンネルの発現が痛みに関わる miR-17-92 マイクロ RNA の機能を抑えることにより回復しました。
- c) 電位依存性カリウムチャンネルを介したカリウム電流の変化。神経損傷により低下したカリウム電流が痛みに関わる miR-17-92 マイクロ RNA の機能を抑えることにより回復しました。
- d) 痛覚閾値の変化。神経損傷により低下した痛覚閾値は痛みに関わる miR-17-92 マイクロ RNA の機能を抑制することにより回復しました。