

無痛症の組織修復学

自然科学研究機構生理学研究所・特任准教授 丸山 健太



【目 的】

申請者は遺伝学的に痛覚神経を除去した無痛覚神経マウス (*Nav1.8CreRosa26DTA* マウス) を作出し、表現型の詳細な解析をおこなった。その結果、当該マウスは6カ月齢より脱毛を伴った皮膚潰瘍が全身に多発し、皮膚・筋・骨損傷モデルの自然修復が、野生型と比べて大幅に遷延することを見出した(未公開、以下のデータはすべて未公開)。痛覚神経のトランスクリプトーム解析からは、抗菌ペプチドの一種であるReg3 γ の発現が細菌感染の刺激で誘導されることが判明し、痛覚神経特異的Reg3 γ 欠損マウス (*Nav1.8Cre Reg3 γ ^{flox/flox}* マウス) は野生型マウスと比べて皮膚・筋・骨損傷修復が遷延していた。Reg3 γ のプロモーター領域にはNZF/MyT1ファミリー型の転写抑制因子であるSt18の結合配列が存在したため、痛覚神経特異的St18欠損マウス (*Nav1.8Cre St18^{flox/flox}* マウス) を作出して解析したところ、当該マウスの痛覚神経において野生型と比較し5倍以上のReg3 γ の発現が確認された。また、*Nav1.8Cre St18^{flox/flox}* マウスの皮膚損傷修復期間は、野生型と比較して短縮していた。そこで本研究では、感染を契機に痛覚神経から放出されるReg3 γ の発現制御機構を明らかにすると同時に、Reg3 γ による組織修復促進作用の分子機構の解明を目指した。

【研究成果】

Reg3 γ のプロモーター領域には転写因子Stat3の結合配列が存在したため、痛覚神経特異的Stat3欠損マウス (*Nav1.8CreStat3^{flox/flox}* マウス) と痛覚神経特異的St18欠損マウス (*Nav1.8CreSt18^{flox/flox}* マウス) を黄色ブドウ球菌の死菌やカプサイシンで刺激した際の遺伝子発現データの解析を行ったところ、①黄色ブドウ球菌の死菌やカプサイシンは痛覚神経にReg3 γ の発現を誘導する、②黄色ブドウ球菌の死菌やカプサイシンで刺激した*Nav1.8Cre Stat3^{flox/flox}* マウス由来の痛覚神経ではReg3 γ を含むStat3の標的遺伝子の発現が低下している、③黄色ブドウ球菌の死菌やカプサイシンで刺激した*Nav1.8Cre St18^{flox/flox}* マウス由来の痛覚神経ではReg3 γ を含むStat3の標的遺伝子の発現が上昇していることが明らかとなった。皮膚損傷モデルを施した*Nav1.8Cre Reg3 γ ^{flox/flox}* マウスの組織修復過程における病理組織学的変化を観察したところ、野生型と比べて間葉系幹細胞の減少が観察された。Reg3 γ の受容体であるExt13のリンパ球・単球・上皮幹細胞・筋幹細胞・間葉系幹細胞・破骨細胞・骨芽細胞における発現を検討したところ、間葉系幹細胞でその発現が強いことが判明した。また、*in vitro*で骨髄由来の間葉系幹細胞にReg3 γ をふりかけたところ、その増殖が促進された。

【結 語】

皮膚・筋・骨修復機構における侵害受容システムの機能は謎につつまれている。今回の研究によって、Reg3 γ が感染や痛み刺激によってStat3依存性に痛覚神経より放出され、これが局所の組織修復を促進させていることが判明した。また、St18を痛覚神経で欠損させると、痛覚神経からStat3の標的遺伝子と考えられるReg3 γ が多量に放出されることで組織修復が促進する。Reg3 γ が間葉系幹細胞を標的としてその増殖を促進していることも示唆されたため、今後はReg3 γ 或いはReg3 γ の機能を洗練させた人工ペプチドを各種再生医療に応用するための基礎的な検討をすすめてゆくことが重要である。

【謝 辞】

本研究に必要な資金を提供していただいている難病医学研究財団に、この場を借りて心より感謝申し上げます。

