

医師のための専門情報サイト

MTPro

医療総合検索

MT記事検索

添付文書検索

検索

ようこそ, 白木 様

設定情報変更

ログアウト

ホーム

MT Pro記事

Medical Tribune記事

Q&Aコミュニティ

学会カレンダー

医療求人情報

ヘルプ

文字サイズ

小

中

大

twitter

はじめました。

MT Proの新作記事をリアルタイムにつぶやきます

フォローする

MTPro

医療の経営向上に向けてITの効果的活用とは

マイクロソフト主催

医療機関経営者向け

シンポジウム

シンポジウムの詳細はこちら

Medtronic

新着掲載記事

リバビリンで慢性E型肝炎患者の肝機能が正常化 (6/18)

医学生は将来勤務する病院の規模や場所を意識せず (6/18)

加齢黄斑変性の患者QOLは中等度脳卒中に相当 (6/18)

米FDAが進行前立腺がん治療薬 cabazitaxelを承認 (6/18)

ADAとACSが「糖尿病とがん」に関するコンセンサスを発表 (6/17)

もっと見る

NET

ディテリング

マルチメディア情報を用い、製薬企業からの有益な情報をMTpro会員医師へご紹介

過去1週間のアクセス上位記事

[6月14日～6月20日]

1

透析患者における血糖管理は“敗戦処理”なのか

2

ADAとACSが「糖尿病とがん」に関するコンセンサスを発表

3

ARB使用で肺がんリスク25%上昇か、乳がんなどでは認められず

4

看護師による“医行為”候補168項目をリストアップ

[2010年5月27日 (VOL.43 NO.21) p. 35]

Topics

帯状疱疹に伴う痛覚過敏のメカニズム

富山大と理研グループが解明

白木 公康 氏

小児に水痘を起こす水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）は、水痘感染発症後長期にわたって神経節に潜伏し、加齢、ストレス、疲労などを契機に再活性化して帯状疱疹を起こす。帯状疱疹は経過中にさまざまなレベルの疼痛を伴うが、一部の患者は皮疹治癒後も長期間疼痛に苦しめられることがあり、帯状疱疹後神経痛（PHN）として知られている。しかし、帯状疱疹に伴う疼痛やPHNがなぜ起きるのかはよくわかっていなかった。富山大学大学院ウイルス学教室の白木公康教授と理化学研究所脳科学総合研究センターの津本忠治チームリーダーらの研究グループは、VZV再活性化時に患者の体内でつくられる特定の抗体が脊髄の痛覚過敏ネットワーク形成を促すことを初めて明らかにした。白木教授に研究の概要を聞いた。

VZVは神経線維束に沿って下降し帯状疱疹を起こす

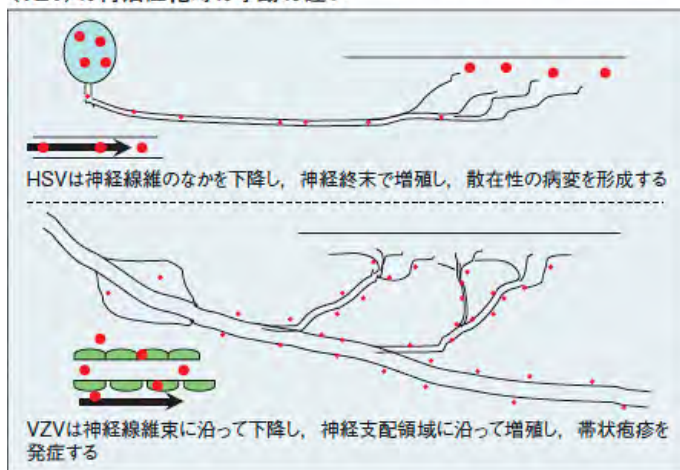
VZVはヒトヘルペスウイルスαヘルペスウイルス亜科に属し、初感染で水痘を起こした後、全身の神経節に潜伏感染する。その再活性化により年間1,000人に4.15人の頻度で帯状疱疹を発症する。患者の多くは高齢者で、70歳台では1,000人に8人、80歳までに3人に1人が帯状疱疹を経験することが明らかになっているが、小児や若年の患者もまれではない。神経の一定の分布領域に一致して、神経痛様の疼痛を伴う浮腫状の紅斑と水疱が出現し、疼痛は通常は水疱が痂皮化して治癒するところには消失するが、一部の患者では3か月以上も疼痛が持続するPHNに陥る。PHNは60歳以上の患者の12.5%にものぼるとされる。

同じヘルペスウイルスのα亜科に属する単純ヘルペスウイルス（HSV）も、VZVと同様に神経節に潜伏感染し、再活性化すると帯状疱疹に似た口唇ヘルペスや性器ヘルペスを発症する。しかし、痛みを伴うことはほとんどない。帯状疱疹特有の痛みがなぜ生じるのかは全く不明だった。

白木教授は、再活性化時のHSVとVZVの挙動の大きな違いは、HSVが神経線維のなかを下降して神経終末で増殖し、その部分の皮膚に散在性の病変をつくるのに対して、VZVは神経線維束に沿って神経束を傷害しながら下降し、その神経線維束の支配領域で帯状疱疹を発症することだと指摘する。したがって、HSVは神経線維束を損傷しないため患者はむしろ痛み鈍感になるが、VZVでは神経線維束が損傷するので、それが帯状疱疹に伴う疼痛の1つの原因であると考えられるという（図1）。

http://mtpro.medical-tribune.co.jp/article/view/perpage/1/order/1/page/0/id/M43210351/year/2010[2010/06/21 11:57:22]

〈図 1〉単純ヘルペスウイルス (HSV) と水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) の再活性化時の挙動の違い



VZVの特異抗体IE62はBDNFと免疫交叉する

HSVとVZVのもう1つの大きな違いは、VZVでは再活性化に伴ってVZV特異的に疼痛に関与する免疫が誘導されることである。神経細胞内に潜伏感染していたVZVが再び増殖を始めると、VZV特異的転写因子immediate-early (IE) 62が活性化してウイルス遺伝子の転写を促す。このIE62に対する抗体が患者の体内で産生される。

さらに、研究グループは脳由来神経栄養因子 (BDNF) に注目した。BDNFは神経細胞の発生と生存、突起の伸長を促す神経成長因子の一種だが、痛覚系にも関与することが示唆されており、脊髄後角内でミクログリアが産生するBDNFが、ラット神経損傷モデルでアロデニア (allodynia) と呼ばれる痛覚過敏に関連することが報告されている (Coull JA, et al. *Nature* 2005; 438: 1017-1021)。同グループは、BDNFとVZVのIE62に対する抗体になんらかの関連があり、帯状疱疹の疼痛やPHNに寄与しているのではないかと考え検証を進めた。

IE62とBDNFに対するモノクローナル抗体を3種ずつ用意して、各抗体がIE62蛋白質となんらかの反応を示すかどうかをウェスタンブロット法で検討した。結果は驚くべきもので、IE 62とBDNFというアミノ酸相同性の全くない2つの蛋白質に対して、それぞれのモノクローナル抗体のうちの1種のみがIE62の414～429のアミノ酸配列部分を共通して認識した。また、この特異的エピトープを持つIE62モノクローナル抗体 (以下、抗IE62抗体) は、同時にBDNFの2量体を認識した。つまり、IE62とBDNFは免疫学的に交叉活性を示すことが明らかになった。

では、この抗IE62抗体は、BDNFに対してどのような作用を及ぼしているのだろうか。

痛覚は、損傷を受けた末梢の神経細胞から伸びた軸索が、後根神経節、脊髄後角を経由して上行し、脳に痛みの情報を伝えることで生じる。脊髄後角から取った培養神経細胞の培地にBDNFのみを添加した場合と、BDNFと抗IE62抗体を同時に加えた場合とで神経細胞の形状を比較したところ、後者で顕著な樹状突起数の増加と突起の伸長が確認された。同時に神経細胞体自体の面積も増大し、抗IE62抗体が脊髄後角でBDNFの働きを増強することが明確に示された (図2右図上下)。

痛覚過敏は神経損傷を伴わなければ生じない

著明に突起が伸長した培養神経細胞では、BDNFの活性化のマーカーとされ、シナプス可塑性に関連するactivity-regulated cytoskeleton-associated proteinをコードする*arc*や*Bdnf*の発現が高まっていた。一方、神経細胞のBDNF受容体TrkBの阻害剤k252aを添加すると、樹状突起数の増加も神経細胞体の面積増大も認められなくなった。突起の長さも抗IE62抗体無添加の細胞と同レベルに戻り、抗IE62抗体はBDNFと反応し、BDNF-TrkBの相互作用を通じてBDNF活性を高めることが示唆された。

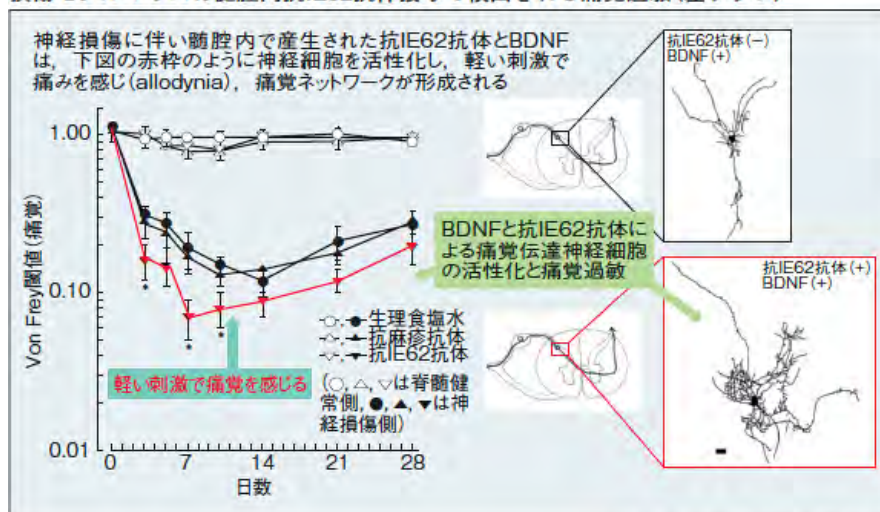
同グループは次に、マウスの脊髄神経 (L5腰髄) を絹糸で軽く結紮して末梢神経損傷モデルを作製し、抗IE62抗体を髄腔内に投与。ごく細いフィラメントを皮膚に当てて触覚の有無や知覚過敏

5 インクレチン注射剤とSU薬の併用は当面「専門医限定処方」

月別ランキングを見る

を検出するvon Freyフィラメント法を用いて、アロデニアが生じるかどうかを痛覚閾値の変動により検討した。その結果、神経損傷を作製した側でのみ、抗IE62抗体投与群で有意な痛覚閾値の低下が認められた（図2左グラフ）。

〈図 2〉 抗IE62抗体による脳由来神経栄養因子 (BDNF) 機能増強作用 (右図上下) と神経損傷モデルマウスの髄腔内抗IE62抗体投与で検出される痛覚過敏 (左グラフ)



(図 1, 2 とも白木公康氏提供)

白木教授は「この実験結果は、非常に重要な意味を含んでいる。BDNFの2量体を認識してBDNFを賦活化しうる特異なエピトープを持つIE62抗体が髄腔内に存在しても、神経損傷の生じていない健常側の神経細胞では何事も生じない。したがって、普通は痛みを感じないごく軽い刺激で強い痛覚反応が起きるアロデニアが生じるには、まず神経損傷、そして抗IE62抗体とBDNFが存在するという3条件が必要ということになる」と指摘する。同じマウスの静脈内に抗IE62抗体を投与した場合には、神経損傷側・非損傷側のいずれでも痛覚閾値の変化は観察されなかった。

抗IE62抗体-BDNF相互作用は痛みのモデルとしても重要

実際の患者ではどうか。帯状疱疹とPHNの患者9例の血清から検出されたIE62抗体のうち、BDNFとの免疫交叉が示唆された抗IE62抗体保有者が4例に認められた。これらの患者血清を1万分の1に薄めて培養神経細胞に添加したところ、*Bdnf*の転写活性が著明に上昇した。

「IE62は非常に大きな蛋白質なので、患者体内ではそのさまざまな部位をエピトープとする多様な抗体ができると考えられる。そのうちBDNFと免疫学的に交叉活性を示す抗体もごく一部の患者で出現し、痛覚過敏やPHNが生じるのではないかと白木教授は指摘。今回の研究の意義について「現時点では直接帯状疱疹やPHNの新しい治療薬開発につながる結果ではない。しかし当初、この特異なエピトープを持つ抗IE62抗体がBDNFの活性を抑制するのではないかと考えていたので、今回の結果には非常に驚いている。抗IE62抗体がBDNFを通じて痛覚回路を増幅させ、痛みのネットワークを形成することを示唆する今回の研究成果は、末梢神経障害の重要な痛覚モデルとなると考えている」と述べた。

[TOPページに戻る](#) [前のページに戻る](#)

[このページの先頭に戻る](#)