

## —グラビアー—

## 神経障害性疼痛における TSLP サイトカインの関与

井野 佑佳<sup>1</sup> 丸山 基世<sup>2,3</sup> 石川 真士<sup>1</sup> 坂井 敦<sup>2</sup><sup>1</sup> 日本医科大学付属病院麻酔科・ペインクリニック<sup>2</sup> 日本医科大学大学院薬理学分野<sup>3</sup> 日本医科大学実験動物管理室

## Involvement of the TSLP Cytokine in Neuropathic Pain

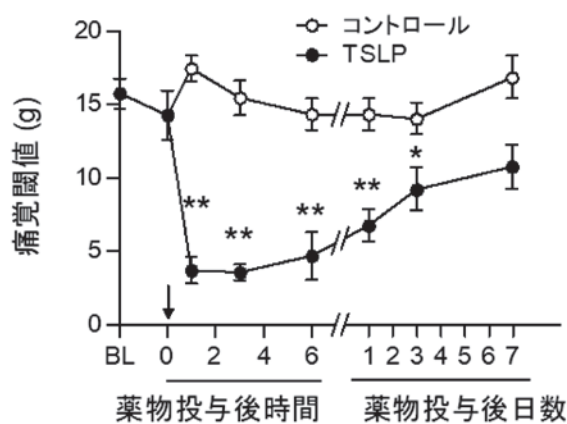
Yuka Ino<sup>1</sup>, Motoyo Maruyama<sup>2,3</sup>, Masashi Ishikawa<sup>1</sup>, Atsushi Sakai<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, Tokyo, Japan<sup>2</sup>Department of Pharmacology, Nippon Medical School, Tokyo, Japan<sup>3</sup>Division of Laboratory Animal Science, Nippon Medical School, Tokyo, Japan

図 1

コントロール

TSLP

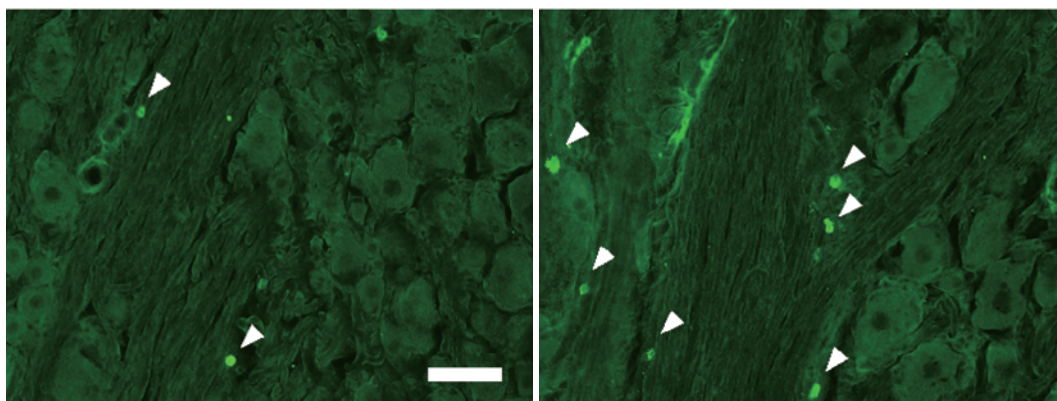


図 2

難治性で慢性に経過する神経障害性疼痛は幼若期で発症しにくいことから、このようなヒト小児が元来から有する抵抗性メカニズムは、成人における神経障害性疼痛の有効

かつ安全な治療への応用が期待される。これまでに、幼若ラットにおける抵抗性メカニズムの解析から、一次感覚神経における Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) サイ

連絡先：井野佑佳 〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5 日本医科大学付属病院麻酔科・ペインクリニック

E-mail: yuka-ino@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

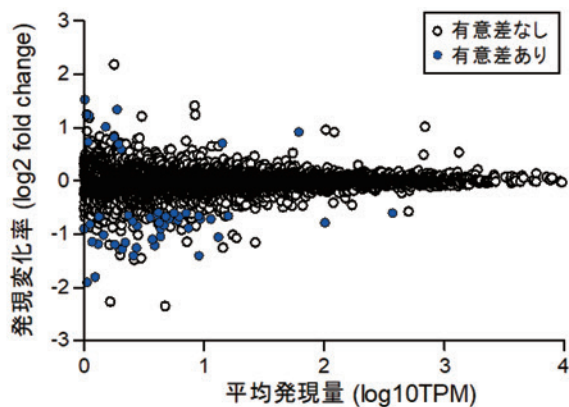


図 3

トカインを新たな疼痛誘発遺伝子として見出し、TSLP の阻害により後根神経節 (DRG) への T 細胞浸潤が抑制され、神経障害性疼痛を緩和できることを明らかにした<sup>1</sup>。さらに、健常ラットにおける脊髄髄腔内への TSLP 単回投与は、持続的な機械的アロディニアを引き起こすことを明らかにした (図 1)。TSLP は、神経障害性疼痛において DRG への T 細胞遊走を促進しており (図 2)、TSLP が疼痛を誘導するメカニズムの一端として T 細胞の制御が関連すると思われた。実際に、TSLP の投与は様々な遺伝子を発現変化させることが RNA シーケンスによる網羅解析により認められた (図 3)。

TSLP サイトカインはアトピー性皮膚炎や気管支喘息などのアレルギー性の炎症に関わるサイトカインであり、病変局所で顕著に増加することが報告されている<sup>2,3</sup>。実際に、臨床では、抗 TSLP モノクローナル抗体であるテゼペルマブが重症喘息に対する治療薬として、日本で承認、販売されている<sup>4</sup>。そのため、ドラッグリポジショニングによる神経障害性疼痛治療への応用も期待される。

図 1 髄腔内カテーテル挿入前 (BL) および、TSLP 髄腔

内投与前 (day 0)、投与後における、後肢足底への機械刺激に対する痛覚閾値 (g) \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , マンホイットニー  $U$  test ( $n = 5$ )

図 2 健常ラットに TSLP を髄腔内投与した DRG における、TCR- $\alpha\beta$  (T 細胞マーカー) に対する免疫染色画像スケールバー、100  $\mu\text{m}$  ( $n = 4$ )

図 3 健常ラットに TSLP を髄腔内投与した DRG における遺伝子発現変化の散布図

青丸は平均 TPM が 1 以上で 1.5 倍以上の有意な増加もしくは減少が見られた遺伝子 ( $t$  検定,  $n = 4$ )

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

## 文 献

- Ino Y, Maruyama M, Shimizu M, et al: TSLP in DRG neurons causes the development of neuropathic pain through T cells. *J Neuroinflammation* 2023; 20: 200.
- Headley MB, Zhou B, Shih WX, Aye T, Comeau MR, Ziegler SF: TSLP conditions the lung immune environment for the generation of pathogenic innate and antigen-specific adaptive immune responses. *J Immunol* 2009; 182: 1641-1647. doi: 10.4049/jimmunol.182.3.1641
- Corren J, Ziegler SF: TSLP: from allergy to cancer. *Nat Immunol* 2019; 20: 1603-1609.
- Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al: Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2021; 384: 1800-1809.

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。