

2026 年 4 月 22 日（水）

## **Active Nerve Regeneration with Failed Target Reinnervation Drives Persistent Neuropathic Pain**

Xie W, Strong JA, Zhang JM

eNeuro. 2017 Feb 3;4(1):ENEURO.0008-17.2017.

**標的への再支配に失敗した能動的な神経再生が持続性神経障害性疼痛を引き起こす**

末梢神経は損傷後に再生能を有する一方で、神経障害性疼痛は初期損傷から長く持続することがある。本研究では、末梢神経損傷後に生じる能動的な神経再生過程そのものが、神経障害性疼痛の維持に重要な役割を果たすのではないかという仮説を検証することを目的とした。著者らは、ラットの spinal nerve ligation (SNL) モデルと spared nerve injury (SNI) モデルを用いて、再生神経の解剖学的・機能的再支配の有無、異常自発発火、疼痛行動との関連を解析した。

SNL モデルでは、これまで一般に切断された L5 脊髄神経は再生しないと考えられてきたが、本研究では損傷神経が再生して坐骨神経へ再び合流し、末梢標的へ機能的に再支配していることが示された。Dil や dextran biotin によるトレーサー解析で、損傷後の神経線維が遠位部や足部皮膚まで到達していることが確認され、神経の活動を評価した際には再生神経が電気刺激や機械刺激を伝導していることが示された。また、この再生神経は異常自発発火の主要な発生源でもあった。

次に著者らは、再生阻害因子である semaphorin 3A を損傷部に局所投与し、さらに再生関連分子 GAP43 を siRNA でノックダウンすることで、再生過程を抑制した。その結果、SNL モデルでは神経の機能的再生が抑えられ、機械アロディニアや動のアロディニアなどの疼痛行動も有意に軽減した。GAP43 ノックダウンでも同様に疼痛行動の抑制が認められ、神経再生過程の抑制そのものが疼痛軽減に寄与することが示された。

さらに、疼痛がより長期間持続する SNI モデルでは、損傷神経は再生を試みるものの標的再支配には至らず、損傷部に GAP43 陽性の神経腫を形成していた。semaphorin 3A を損傷部に投与すると、この無効な再生過程と神経腫形成が抑制され、機械アロディニア、冷覚アロディニア、動のアロディニアが改善した。さらに、疼痛がすでに成立した後に semaphorin 3A を投与した場合でも疼痛行動は改善した。

以上より、本研究は末梢神経損傷後の持続的な神経再生過程そのものが神経障害性疼痛の維持に関与すること、そして標的再支配に失敗した再生が慢性疼痛を遷延させる可能性を示した。とくに、再生過程を標的とする介入は、従来の鎮痛戦略とは異なる新たな治療概念となり得ることが示唆された。

論文紹介者：東京歯科大学 口腔病態外科学講座 大学院 4 年 西村光正