2026 年 9 月 9 日（水）

Painful neuromas exhibit axonal phenotypic shift via nociceptive and mechanosensitive marker up-regulation

Vlad Tereshenko, Floris V. Raasveld, Charles D. Hwang, Madison R. Hussey, Benjamin Johnston, Ian L. Valerio, William G. Austen Jr., Brian J. Wainger, William Renthal, and Kyle R. Eberlin

PNAS Nexus. 2026 Aug 11;5(8):pgag257. doi: 10.1093/pnasnexus/pgag257.

疼痛を伴う神経腫では、侵害受容性および機械受容性のマーカーが上方制御されることで、軸索の表現型が変化する

末梢神経は、損傷後に軸索が正常に再生しない場合、神経腫を形成することがある。本研究では、有痛性の神経腫における軸索の分子発現を明らかにするため、9 名から切除した 10 検体の神経腫と、下肢切断を受けた 3 名から採取した 6 検体の健常神経を比較した。著者らは、免疫蛍光染色法を用いて、再生、侵害受容、機械感受性および興奮性に関連するマーカーを解析した。

有痛性神経腫では、健常神経にみられる神経束構造が失われ、有髄・無髄軸索が混在していた。再生関連分子である GAP43 の陽性軸索割合は、健常神経の中央値 10.5%に対して神経腫では 86.5%と有意に高く、神経腫内の軸索が再生能を保持していることが示唆された。また、交感神経の指標であるチロシン水酸化酵素（TH）の陽性軸索割合も、健常神経より高かった。

次に、侵害受容に関与するカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）を評価したところ、陽性軸索割合は健常神経の中央値 3.2%に対して神経腫では 83.5%と著明に増加していた。CGRP の発現増加は軸索だけでなく、その周囲の微小環境にも認められた。これらの結果は、損傷軸索が侵害受容に関連する表現型へ変化している可能性を示すが、ペプチド作動性軸索の割合の増加を反映している可能性もある。

さらに、機械感受性イオンチャネルの Piezo2 の陽性軸索割合は、健常神経の 10.5%に対し、神経腫では 77.9%と有意に高かった。電位依存性 Na チャネル Nav1.3 の陽性軸索割合も、中央値 9.5%から 86%へ増加していた。Piezo2 と Nav1.3 の発現増加は、神経腫における機械刺激への感受性亢進と過興奮性に関与する可能性が示唆された。

以上のことから、有痛性神経腫では再生に関連する GAP43 に加え、CGRP、Piezo2、Nav1.3 の発現が増加しており、これらは局所的な疼痛治療の標的候補となる可能性がある。ただし、本研究は少数検体による探索的な組織解析であり、正常な再生神経との比較や機能的検証は行われていない。そのため、発現変化が疼痛を引き起こすという因果関係や、これらの分子を抑制する治療の有効性は、今後の検証が必要である。

論文紹介者：東京歯科大学　口腔病態外科学講座　大学院生　西村光正