

末梢神経損傷後のマウス後根神経節における脂肪酸代謝物プロファイリング

Profiling of fatty acid metabolism in the dorsal root ganglion after peripheral nerve injury

Yamamoto S, Hashidate-Yoshida T, Shimizu T, Shindou H.

Front Pain Res. 2022;3:948689. doi: 10.3389/fpain.2022.948689.

本研究では、難治性慢性疼痛モデルとして用いられている末梢神経損傷マウスの後根神経節組織を対象に、脂肪酸由来脂質メディエーター約150種類の一斉分析を実施しました。神経損傷後の経時的な変化のみでなく、脂肪酸の種類 (ω 6系/ ω 3系) や代謝酵素の種類 (COX/LOX/CYP) によって変動パターンが大きく異なることを明らかにしました。

研究の背景

がん、糖尿病、ウイルス感染、自己免疫疾患などに伴う神経系組織の損傷は、慢性的な神経炎症や難治性疼痛の発症へとつながることがあります。病態の発症メカニズムについては活発に研究されていますが、神経系疾患を十分にコントロールする手段はほとんどありません。神経炎症や難治性疼痛を抑える、もしくは、損傷した神経の再生を促進するような画期的な治療法の開発が切望されています。

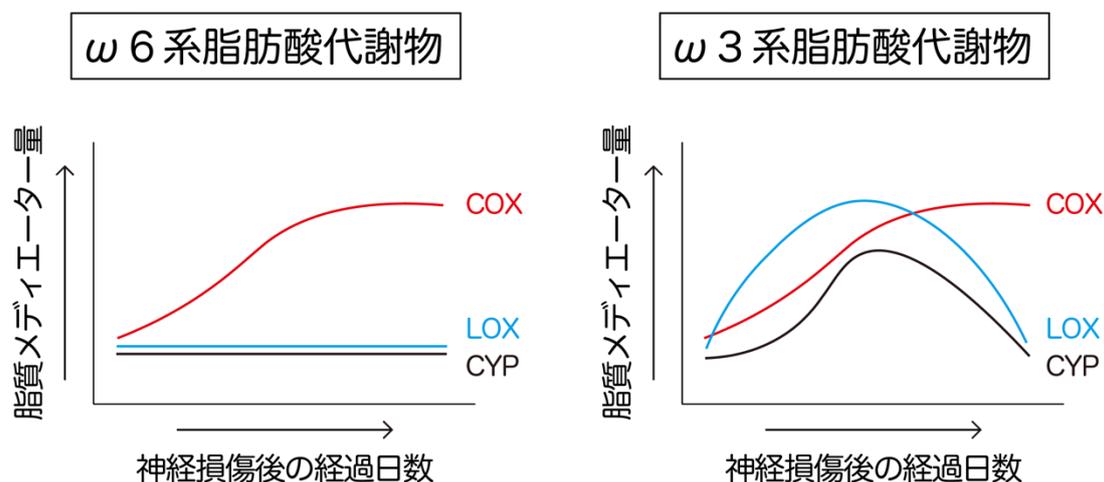
近年の研究では、遺伝子転写物やタンパク質の網羅的な解析が比較的容易に実施されるようになり、生理・病態におけるさまざまな新しい発見がなされています。一方で、脂肪酸などの脂質を含む代謝物についての情報は未だに少なく、代謝物の網羅的な解析を進めることでこれまでにない発見につながる可能性があります。そこで本研究では、末梢神経損傷マウスの末梢神経の細胞体集合組織である後根神経節 (DRG: dorsal root ganglia) を経時的に採取して脂肪酸代謝物152種の一斉分析を実施しました。

本研究の概要・今後の展望

複数の炭素間2重結合を有する多価不飽和脂肪酸は、アラキドン酸やリノール酸などの ω 6系脂肪酸、ドコサヘキサエン酸 (DHA) やエイコサペンタエン酸 (EPA) などの ω 3系脂肪酸に分類できます。また、脂肪酸を代謝する酵素は主に3種類に分類できます: ①プロスタグランジンやトロンボキサンなどの合成に関わるシクロオキシゲナーゼ (COX), ②ロイコトリエンなどの合成に関わるリポキシゲナーゼ (LOX), ③エポキシ脂肪酸などの合成に関わるシトクロム P450 (CYP)。

末梢神経損傷後、 ω 6系脂肪酸由来の代謝物に関しては、ほとんどのCOX代謝物が7-14日目に増加しました。しかし、LOX代謝物やCYP代謝物に顕著な変動は認められま

せんでした。また、 ω 3系脂肪酸由来の COX 代謝物は、 ω 6系と同様に7-14日目に増加しました。一方、 ω 6系と異なり、 ω 3系脂肪酸由来の LOX 代謝物および CYP 代謝物は3-7日目をピークに一過性に増加することが明らかになりました（下図）。



以上の結果から、末梢神経損傷後の DRG 組織中では、損傷からの経過日数や脂肪酸の種類、代謝酵素の種類によってそれぞれが全く異なるパターンで変動していることが分かりました。本プロファイリングデータをもとに、変動が認められた脂肪酸代謝産物のそれぞれが担う病態生理的な役割について今後説明が進めば、神経損傷に伴う疾患のメカニズム解明や革新的な治療薬の開発へとつながることが期待できます。