



2. 破骨細胞に関する最新のトピック(2)

—感覚免疫学の視点からみた 真菌感染不快情動のバイオロジー— ～ Dectin-1 シグナルを介して制御される痛みと骨炎症～

Fungal infection : from a senso-immunological point of view

丸山 健太

Kenta Maruyama (助教) / 大阪大学免疫学フロンティア研究センター

真菌がどのようなメカニズムで痛みをはじめとする不快情動を引き起こしているのかについては明らかでない。また、真菌感染が生じた際に痛覚神経が感染の病態を修飾している可能性についても、よくわかっていない。そもそも、痛覚神経は免疫学的な機能を持ち合わせているのだろうか？本稿ではこれらの疑問に答えるために、今日まで筆者が展開してきた「感覚免疫学」ともいべきサイエンスのあゆみを紹介したい。

はじめに

痛覚神経の分布する組織に細菌や真菌が感染すると、痛みや痒みといった不快情動が誘発される。病原体感染に付随して生じる侵害受容システムの活性化は、これまで漠然と自然免疫系を介した炎症反応がトリガーとなっていると想定されていたため、当該現象の分子メカニズムが正面から研究されることはなかった。最近になって、黄色ブドウ球菌感染に伴う疼痛が、菌から分泌される溶血毒素の α ヘモリシンによって引き起こされていることが報告された¹⁾。細菌感染はTLR (Toll Like Receptor) を活性化することで炎症性サイトカインの産生を誘導するが、黄色ブドウ球菌感染に伴う疼

痛はTLRシグナルが消失しているMyD88欠損マウスでも正常に生じていた。一方、溶血毒素の α ヘモリシンを欠損する黄色ブドウ球菌を感染させたマウスは、野性型の菌を感染させたマウスと比べて痛みをほとんど感じていないことが判明した。また、*in vitro* で痛覚神経を α ヘモリシンで刺激したところ、カルシウムシグナルと活動電位が誘発された。これらの結果は、細菌感染に伴う疼痛の発生に炎症性サイトカインは関与しておらず、その本質は細菌由来の溶血毒素による痛覚神経の直接刺激にあることを示唆している¹⁾。それでは、感染に伴う疼痛にはどのような生物学的機能があるのだろうか？痛みの意味を漠然と明らかにするための研究はデカルトやニーチェをはじめ

とする著名な哲学者たちによって進められてきたが、感染に伴う疼痛の生理機能については先行研究がほとんど存在せず、この謎は哲学と医学に残された数少ないブルーオーシャンと考えられる。感染に伴う疼痛は、宿主にただ痛みを発生させているだけなのか？それとも、感染に伴って宿主で生じる炎症や組織損傷の程度を修飾する機能をもっているのだろうか？本稿では、これらの疑問に答えるために我々が取り組んでいる最新の研究を紹介するとともに、「感覚免疫学」ともいべき学際領域が骨代謝学や炎症学に与えるインパクトについて概説する。

key words

キーワード
感染随伴疼痛
痛覚神経
真菌感染
骨髄炎
CGRP