

## 琉球大学学術リポジトリ

Development and persistence of neuropathic pain through microglial activation and KCC2 decreasing after mouse tibial nerve injury

メタデータ	言語: 出版者: University of the Ryukyus 公開日: 2020-12-08 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Kosaka, Yoshinori, 小坂, 祥範 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12000/47432">http://hdl.handle.net/20.500.12000/47432</a>

(別紙様式第3号)

## 論 文 要 旨

論 文 題 目

Development and persistence of neuropathic pain through microglial activation and KCC2 decreasing after mouse tibial nerve injury

(マウス脛骨神経損傷後に生じるミクログリアの活性化及びKCC2の発現低下を介する神経障害性疼痛の発生と持続)

氏名 小坂祥範



緒言： $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) は、成熟動物中枢神経の抑制性神経伝達物質である。しかし、発達期や運動神経損傷後は興奮性に働く。 $\text{Cl}^-$ を細胞外に排出する $\text{K}^+-\text{Cl}^-$ 共輸送体 (KCC2) の発現が低く、細胞内 $\text{Cl}^-$ 濃度 ( $[\text{Cl}^-]_i$ ) が高い事が原因とされる。このようなGABAの機能変化と坐骨神経痛等の神経障害性疼痛との関連が注目されているが、不明な点が多い。そこで、坐骨神経の枝である脛骨神経に障害を加えて神経疼痛モデルマウスを作製し、GABA作用の変化を介する神経障害性疼痛の発生・持続機序を明らかにすることを目的として本研究を行った。

方法：10-12週齢雄マウスを用いて、脛骨神経を結紮して径を半分にする「結紮モデル」と「切断モデル」を作製し、以下の点を解析した。(1)疼痛行動評価として足底外側部(腓腹神経支配)における機械的刺激の閾値をvon Frey線維を用いて測定した。(2)坐骨神経が入力する第5-6腰髄後角におけるGABA伝達関連分子等を免疫染色し、その免疫反応を脛骨・

腓腹神経の領域毎に Image J を用いて客観的に  
 計測した。(3) 脛骨神経の組織変化は走査型電  
 子顕微鏡にて観察した。

**結果：**【結紮モデル】機械刺激閾値は術後 21  
 日に最低値を示し、以後有意な上昇は認めな  
 かった。KC C2 の発現は脛骨・腓腹神経領域共  
 に術後 21 日に最低値を示し、以後有意な回復  
 は認めなかった。ミクログリア数は、術後 7  
 日で最大値に達し、以後減少したが、腓腹神  
 経領域では術前と比較して 90 日間有意に高値  
 であった。脛骨神経は術後 7 日で完全に変性  
 し、28 日から急速に軸索の再生・髄鞘化が進  
 行し、56 日には結紮前と同程度に回復した。

【切断モデル】機械刺激閾値は術後 14 日で最  
 低値を示し、90 日までに有意に回復した。術  
 後 14 日まで KC C2 の発現は低下し、ミクログリ  
 ア数は増加したが、90 日では術前と同程度に  
 まで回復した。脛骨神経は、結紮モデルより  
 変性・再生が早く進行し、28 日でほぼ再生が  
 完了した。



考察：① いずれのモデルにおいても、閾値の低下（疼痛）と KC C2 の低下が同調し、KC C2 低下よりも先んじてミクログリアが増加した。このことから、ミクログリア活性化が KC C2 の発現減少を導き、[Cl]<sub>i</sub> が上昇し、GA BA の抑制作用が減弱する事で疼痛を発生・持続させるという経路が示された。② 両方のモデルで、腓腹神経領域より脛骨神経領域の方が KC C2 の低下とミクログリアの増加が大きかつ先行した。これらの変化は、脛骨神経の変性が先行する切断モデルの方が早く進行した。よって、疼痛の発生は、脛骨神経終末から放出される因子が腓腹神経領域に拡散し、①の経路を誘導するためと考えられた。③ 結集モデルにおいて、術後 90 日まで腓骨神経領域ではミクログリアの増加と KC C2 の低下がみられ、疼痛が持続していた。しかし、脛骨神経領域では回復していた。よって、疼痛の持続は、無傷の腓腹神経終末から放出される別の因子が①の経路を誘導するためと考えられた。