

## 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 7 号)

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	小坂 祥範
論文審査委員	審査日	令和 2 年 4 月 22 日	
	主査教授	堀 范 孝	印
	副査教授	石内 勝吾	印
	副査教授	近 景 泉	印

( 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)

(論文審査結果の要旨)

上記論文に関して、その研究に至る背景と目的、研究の内容、研究成果の意義と学術的水準について、慎重かつ公正に検討し、以下のような審査結果を得た。

1. 研究に至る背景と目的

坐骨神経痛をはじめとした神経障害性疼痛は大きな健康問題の 1 つである。近年、その発症原因の 1 つとして、 $\gamma$ -アミノ酪酸(GABA)の機能異常が注目されているが、詳細は不明のままである。そこで、本研究は、坐骨神経の枝である脛骨神経に障害を加えた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実験を行った。

2. 研究の内容

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) von Frey フィラメントを用いた機械的刺激の閾値による疼痛行動評価、(2)第 4-5 腰髄後角の脛骨神経領域と腓骨神経領域それぞれにおける GABA 伝達関連分子等の発現の変化、(3)脛骨神経の組織学的変化。

その結果、以下のことが明らかにされた。①「結紮モデル」、「切断モデル」両方において、脛骨神経の変性が早期から進行し、閾値の低下(疼痛)と GABA の作用を抑制性に導く  $K^+$ ,  $Cl^-$  共輸送体(KCC2)の発現低下(抑制性の低下)が同調し、KCC2 低下よりも先じてミクログリアが増加していた。この事から、脛骨神経の変性がミクログリア活性

化、KCC2 の発現低下を導き、GABA の抑制作用が減弱する事で、疼痛を発生・持続させるという従来報告されている経路が示された。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 KCC2 の低下とミクログリアの増加が大きく、かつ先行していた。さらにこの変化は、脛骨神経の変性・再生が先行する切断モデルの方が早く進行していた。このことから、疼痛の発症は、損傷をうけ、変性している脛骨神経の終末から脊髄後角に放出されるサイトカインなど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 結紮モデルにおいて、脛骨神経は再生しているにもかかわらず、術後 90 日目まで腓骨神経領域ではミクログリアの増加と KCC2 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。したがって、疼痛の持続は、無傷の腓腹神経終末から後角に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。

### 3. 研究結果の意義と学術的水準




以上の研究内容は、神経障害性疼痛の発生及びその持続に GABA の機能異常が関与することを明確に示している。加えて、疼痛の発症と持続が異なったメカニズムで開始されることを示した最初の報告である。審査の過程を通じて、性差、分子メカニズムなど、さらに深めるべき課題が明らかになったが、この研究は治療が困難な症例が散見される神経障害性疼痛の病態の解析にとどまらず、治療法の開発に繋がる研究であり、学術上貢献するところが大きく、国際的に評価できるものである。

以上により、本論文は学位授与に十分値するものであると判断した。

- 備考
- 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。
  - 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
  - 3 \*印は記入しないこと。

(別紙様式第 11 号)

## 学 力 確 認 結 果 の 要 旨

報 告 番 号	* 論 文 博 第	号	氏 名	小坂 祥範
論 文 審 査 委 員	審 査 日	令 和 2 年 4 月 22 日		
	主 査 教 授	垣 花 淳		
	副 査 教 授	石 内 勝 吾		
	副 査 教 授	野 根 英		
(学力確認結果の要旨)				
<p>学力の確認は口頭による公開討論によって行い、以下の件について確認した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 提出論文の内容、意義についてよく把握している。</li> <li>2. 実験の目的と方法について理解、熟知している。</li> <li>3. 実験結果について正しく解析している。</li> <li>4. 関連研究の文献をよく理解している。</li> <li>5. 研究成果の展望について確かな見解を有している。</li> </ol> <p>よって、大学院博士課程を修了した者と同等以上の学力を有するものとして判断した。</p>				

- 備 考 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書とすること。  
2 \*印は記入しないこと。