

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 山口陽輔

主論文 1編

Endoplasmic reticulum stress in the dorsal root ganglion contributes to the development of pain

hypersensitivity after nerve injury.

Neuroscience 394;288-299, 2018

審査結果の要旨

末梢神経の機械的損傷は神経障害性疼痛の原因の一つである。また細胞に機械的、代謝的な障害が生じると、小胞体(ER)では unfolded protein response とよばれる ER ストレス反応を生じる。この ER ストレスが神経損傷後の痛覚過敏の発症に果たす役割についてはよく知られていない。申請者は末梢神経の損傷により ER ストレスが一次知覚神経に生じ、痛覚過敏の発症に関与するという仮説を検証した。

雄性 Sprague-Dawley ラットを用い、神経障害性疼痛のモデルである Spinal nerve ligation(SNL)モデルを作成した。SNL 処置前(day0), SNL 処置後 1, 3, 7 日 (day1, day3, day7) における L4, L5 DRG における ER ストレスマーカー (GRP78, CHOP, XBP-1) の発現を Real-time ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR), 免疫組織化学法および免疫ブロット法により調査した。また, SNL モデルラットに ER ストレス阻害剤である Salubrinol を腹腔内投与し、痛覚閾値の変化を調査した。また ER ストレスを誘導する Tunicamycin を L5 DRG に局所投与し、痛覚閾値の変化を調査した。

RT-PCR の結果, L5 DRG では day1 において GRP78 と CHOP mRNA の発現が有意に増加し, day3 では前値まで低下した。XBP-1 mRNA は day3 で有意な発現の増加を認め, day7 では前値まで低下した。L4 DRG における GRP78, CHOP および XBP-1 の発現は変化を認めなかった。免疫組織化学法では GRP78, CHOP の発現は day1 において有意に増加し, XBP-1 は day1 day3 で有意に増加した。Day1 における GRP78 の発現増加は免疫ブロット法による解析においても認められた。行動解析の結果, SNL 作成後 day3-7 で機械刺激に対する痛覚閾値の低下を認めた。SNL モデルに Salubrinol を投与した群では, SNL に Vehicle を投与した群に比べ day3-7 において痛覚過敏は抑制された。熱刺激, 冷刺激では SNL 作成後 day1-7 において痛覚閾値が低下したが, Salubrinol 投与群では day1-5 において SNL による閾値の低下は認めなかった。Tunicamycin の DRG への局所投与では投与後 2 時間で機械刺激, 熱刺激, 冷刺激ともに痛覚閾値が低下した。これらの所見から SNL モデルにおいて神経損傷後に一過性の ER ストレスが生じることが明らかにされた。また神経損傷後に DRG に生じた ER ストレスは痛覚過敏を引き起こし, 神経障害性疼痛の発生に関与している可能性を示していると考えられた。

以上が本論文の要旨であるが, 神経損傷により ER ストレスが一次知覚神経に生じ, 痛覚過敏の発生に関わっていることを明らかにし, ER ストレスを制御することが神経障害性疼痛の治療法となりうることを示唆された点において, 医学上価値ある研究と認める。

平成 30 年 12 月 20 日

審査委員 教授 田 口 哲 也 (印)

審査委員 教授 小 野 勝 彦 (印)

審査委員 教授 八 木 田 和 弘 (印)