

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 松 岡 豊

主論文 1 編

NLRP2 inflammasome in dorsal root ganglion as a novel molecular platform that produces inflammatory pain hypersensitivity.

Pain 160(9); 2149-2160, 2019

審査結果の要旨

細胞内のパターン認識受容体である Nod-like receptor(NLR)はインフラマソームと呼ばれるタンパク複合体を形成し, caspase-1 を活性化させる. 活性化された caspase-1 は interleukin-1 β (IL-1 β)を活性化し, 炎症カスケードが開始される. このような免疫系の応答は末梢神経においても行われており, IL-1 β の活性化が痛覚過敏を引き起こすことが知られている. NLRには多数の亜型が存在し, 発現部位や受容シグナルは種々に異なり, 一次知覚神経で発現している NLRの種類, IL-1 β の活性化のメカニズムは未解明である.

申請者は, 一次知覚神経におけるインフラマソームの働き及びその痛覚過敏への関わりを調べるために完全フロイトアジュバント(CFA), セラミドの足底注射による炎症性疼痛モデルのマウスを用いて実験を行った. 疼痛閾値は機械的刺激及び熱刺激に対する逃避行動で決定し, 一次知覚神経の細胞体の集合体である後根神経節細胞(DRG)を採取し, 免疫組織化学法(IHC法), ウェスタンブロットティング法(WB法), リアルタイムPCR法(qPCR法)を用いて, NLRP2及びIL-1 β の発現, caspase-1活性を評価した. CFA足底注射による炎症性疼痛群(CFA群)では疼痛閾値の低下, caspase-1活性の上昇を認め, IHC法及びWB法で活性型IL-1 β の増加を確認した. caspase-1阻害薬を髄腔注射することで, CFA群で低下した機械的刺激に対する疼痛閾値の改善, DRGにおける活性型IL-1 β 増加が打ち消されることがわかった. qPCR法でNLR亜型のmRNA発現量を定量した結果, CFA群で増加を認めしたのはNLRP2のみであった. NLRP2はCFA群ではIHC法で小型神経細胞に多く発現を認め, WB法でも増加を認めた. RNA干渉法を用いてNLRP2の遺伝子発現抑制を行い, その痛覚過敏に対する効果を確認した. NLRP2遺伝子発現抑制群ではCFA及びセラミドの2種の炎症性疼痛時において, 低下した疼痛閾値の改善, 及び組織炎症で増加した活性型IL-1 β が低下するのを認めた. また, 細胞マーカーとの二重染色を利用したIHC法でNLRP2インフラマソームはDRGにおいてC線維の機械的刺激を担当する, 小型神経細胞に局在することが判明した. caspase-1の薬理的阻害及びNLRP2の発現抑制時に疼痛閾値が改善することより, NLRP2インフラマソームが炎症性疼痛時に増加し, 痛覚過敏形成に寄与していると考えられる. また, この働きはC線維の機械的刺激を伝達する小型神経細胞で行われていると考えられる.

以上が本論文の要旨であるが, 末梢神経におけるNLRP2インフラマソームを発見し, その炎症性疼痛時における機能を解明したという点で, 医学上価値のある研究と認める.

令和元年10月17日

審査委員 教授 小野 勝彦 (印)

審査委員 教授 田中 雅樹 (印)

審査委員 教授 福井 道明 (印)