

論文内容要旨

しめい 氏名	せき 関	しのぶ 忍
学位論文題名	An association between neurotrophic factor expression and pain-related behavior induced by nucleus pulposus applied to rat nerve root (ラット髄核留置モデルにおける疼痛関連行動と神経栄養因子の関与について)	
<p>背景 腰椎椎間板ヘルニアは、腰痛や下肢痛を主訴とする代表的な腰椎疾患である。末梢神経損傷や炎症により発現した神経成長因子（NGF）は、後根神経節（DRG）や脊髄グリア細胞を活性化させ疼痛関連行動に関与する。しかし、NGFの神経障害性疼痛に関連する役割の検討は十分ではない。本研究の目的は、腰椎椎間板ヘルニアの疾患モデルである髄核留置（NP）モデルを用いて、疼痛関連行動と、DRGと脊髄での神経栄養因子の発現変化を検討することである</p> <p>方法SD系雌ラット（n=140）を使用し、NPをDRGに留置したNPモデルとNPを留置しないshamモデルを作成した。実験系は、非治療群（NP群、sham群）と、NPモデルに抗NGF抗体を投与する治療群（低容量群、中容量群、高容量群および溶群）の6群を設定した。行動学的検討として、von Frey フィラメントを用いて機械的刺激による疼痛閾値を測定した。免疫組織学的検討では、NGF、リン酸化p38分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ（p38）および脳由来成長因子（BDNF）のDRGと脊髄での発現局在と陽性細胞数を評価した。</p> <p>結果 非治療のNP群での疼痛閾値は、術後から35日目まで、sham群と比較し有意に低下した。。NGFはDRGの衛星細胞と神経細胞に局在し、その陽性細胞数はsham群と比較して、術後2から21日目まで増加した。p38とBDNFは、DRGの神経細胞と脊髄後角の神経細胞とミクログリアに局在に局在した。DRGの陽性細胞数は術後7から21日目まで、脊髄後角の陽性細胞数は、術後2から21日目まで、sham群と比較して有意に増加した。抗NGF抗体高容量群の疼痛閾値は、7日目以降から溶媒群と比較し有意に上昇した</p> <p>考察 局所組織損傷や炎症下では、マクロファージから放出された炎症性サイトカインがNGFの産生を誘導し、逆行性にDRGの細胞体に運搬される。本研究では、NP留置2日目から、DRGの衛星細胞と神経細胞にNGFが発現し、7日目からp38とBDNFが発現した。以上の結果から、留置NPにて誘導された炎症性サイトカインが、衛星細胞にNGFを誘導し、神経細胞に取り込まれた後に、p38とBDNFを誘導したことが、早期の疼痛閾値の低下に関与することが示唆される。疼痛持続や遷延には、脊髄での活性化されたミクログリアの関与が報告され、脊髄神経切断モデルの脊髄ミクログリア内では、p38やBDNFが発現する。本研究では、NP群の脊髄後角で術後21日目までp38とBDNFが発現し、疼痛閾値の低下が持続する時期と一致していた。さらに抗NGF抗体は、疼痛閾値の低下を抑制したことから、NGFは、疼痛関連行動を惹起し、持続させる主要な因子であることが示唆される。以上の事実から、NGFは、腰椎椎間板ヘルニアに伴う神経障害性疼痛の治療候補となる可能性がある。</p>		

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

平成 28 年 12 月 26 日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏名 関 忍

学位論文題名

ラット髄核留置モデルにおける疼痛関連行動と神経栄養因子の関与について
An association between expression of neurotrophic factors and pain-related
behavior induced by nucleus pulposus applied on the nerve root in rats

本論文は、腰痛や下肢痛を主訴とする代表的な腰椎疾患である腰椎椎間板ヘルニアの疾患モデルである髄核留置(NP)モデルにおいて、疼痛関連行動と後根神経節(DRG)および脊髄での神経成長因子(NGF)の発現変化の関連を検討したものである。

SD 系雌ラット DRG に NP を留置した NP モデルと sham モデルにおいて、von Frey フィラメントを用いて機械的刺激による疼痛閾値を測定し、NP モデルの疼痛閾値は、術後から 35 日目まで、sham モデルと比較して有意に低下するが、高用量の抗 NGF 抗体を投与すると疼痛閾値が低下しないことを明らかにした。また、NGF、リン酸化 p38 分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ(p38)および脳由来神経栄養因子(BDNF)の DRG と脊髄での発現局在と陽性細胞数を評価し、NP モデルの NGF は DRG の衛星細胞と神経細胞に局在し、その陽性細胞数は sham モデルと比較して術後 21 日目まで増加すること、p38 と BDNF は、DRG の神経細胞と脊髄後角の神経細胞とミクログリアに局在し、陽性細胞数は 21 日目まで sham モデルと比較して有意に増加することを明らかにした。これらにより、局所組織損傷や炎症と同様に、NP 留置にて誘導された炎症性サイトカインが、衛星細胞に NGF を誘導し、それが神経細胞に取り込まれて p38 と BDNF を誘導したことが、早期の疼痛閾値の低下や疼痛遷延に関与することを示唆した。

平成 28 年 12 月 2 日に行われた審査会における 3 名の審査委員の指導・助言および学外審査委員からの指導・助言に対して、別紙のような修正がなされ、修正論文について検討を行ったところ、申請者の論文は学位授与に値すると判定したので報告する。

審査委員	主査 村川雅洋
	副査 小林和人
	副査 杉浦嘉泰