九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

脊髄後角アストロサイトを介した下行性ノルアドレナリン経路による感覚変調機構の解明

松田，烈士

https://hdl.handle.net/2324/1931857

出版情報：九州大学，2017，博士（創薬科学），課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

氏　　名	松田　烈士
論　文　名	脊髄後角アストロサイトを介した下行性ノルアドレナリン経路による感覚変調機構の解明
論文調査委員	主　査　九州大学　　教授　　津田　誠 副　査　九州大学　　教授　　小柳　悟 副　査　九州大学　　教授　　山田　健一 副　査　九州大学　准教授　　齊藤　秀俊

論文審査の結果の要旨

平成 30 年 2 月 23 日（金）に主査および副査の計４名で松田烈士氏の論文審査を行った。本論文では，脊髄後角アストロサイトを介した下行性ノルアドレナリン経路による感覚変調機構に関する研究を行った。

末梢に入力された感覚情報は一次求心性神経を介して脊髄後角へと伝達された後，さらに脳へと伝達される。脊髄後角での感覚情報の処理・修飾・統合に関する研究はこれまで神経細胞が主流であり，グリア細胞の役割については不明であった。グリア細胞の一つであるアストロサイトはシナプスと空間的に近接し，細胞内 Ca^{2+}濃度依存的にシナプス活動変調因子を放出することが知られている。そこで本研究では，脊髄後角での感覚変調機構におけるアストロサイトの役割について，生体イメージング技術と行動薬理学的手法を用いて研究した。

アデノ随伴ウイルスの脊髄後角実質内投与により脊髄後角アストロサイト選択的に Ca^{2+}インジケーターGCaMP6m を発現するマウスを作製し，生体内二光子イメージングによって末梢へ痛み刺激を与えた際のアストロサイトの Ca^{2+}応答を観察した。一次求心性神経刺激を行うために transient receptor potential cation channel subfamily V member 1（TRPV1）アゴニストのカプサイシンをマウスの後肢に投与したところ，脊髄後角アストロサイトが Ca^{2+}応答を示したことから，脊髄後角アストロサイトが痛覚シグナルを受容し，活性化することが示された。また，観察した脊髄と同側の後肢への刺激だけでなく，反対側の後肢への刺激によってもアストロサイト Ca^{2+}シグナルが観察されたことから，一次求心性神経から脊髄後角への直接的な入力以外にも，アストロサイトを活性化させる経路が存在する可能性が示唆された。そこで松田氏は痛覚シグナルが一旦脳へと伝達された後に，さらに脳から脊髄後角へと下行して伝達される可能性を考え，脳幹から脊髄後角へと投射する下行性疼痛調節系に着目した。下行性経路から放出されるノルアドレナリン（NA）とセロトニンのうち，NA によって脊髄アストロサイトが強い応答性を示すことを脊髄急性スライス標本での Ca^{2+}イメージング解析により明らかにした。薬理学的検討により，NA によるアストロサイトの応答は α_{1A}-アドレナリン受容体（α_{1A}-AR）の寄与が最も高いことも示した。カプサイシンによる脊髄後角アストロサイトの Ca^{2+}上昇は α_{1A}-AR アンタゴニストの silodosin の処置，ならびに脊髄後角へと投射する NA 作動性神経の主要な起始核である青斑核（LC）に対する神経毒素 DSP-4 の処置によって有意に抑制された。これらの結果から，脊髄後角アストロサイトの活性化には LC の NA 神経シグナルが関与することが示された。続いて，これらのシグナルが疼痛行動に与える影響を検討した。足裏へのカプサ

イシン投与は即時的に自発的疼痛行動を引き起こし，その後に軽度機械刺激に対する過敏行動を惹起する。DSP-4 により，カプサイシン誘発性の痛覚過敏形成が抑制され，その一方で即時的な自発疼痛行動については変化が生じなかった。また，脊髄後角アストロサイト特異的な α_{1A}-AR のノックダウンにより，カプサイシン誘発の痛覚過敏形成および即時的疼痛行動の両方が抑制された。さらに，α_1-AR アゴニスト phenylephrine の脊髄くも膜下腔内投与によって軽度機械刺激に対する一過性の痛覚過敏が形成された。

以上，松田氏の研究では，LC からの NA 神経が放出する NA が α_{1A}-AR を介して脊髄後角アストロサイトの活性化を引き起こすこと，そしてその活性化が末梢へと入力される軽度機械刺激を痛みへと変調することを明らかにした。本内容は学位請求論文として価値ある内容であり，最終試験での主査および副査からの試問に対しても的確な回答を得た。したがって，本論文が博士（創薬科学）の学位に値すると認める。