

神経障害性疼痛の回復期における脊髄後角ミクログリアの役割に関する研究

河野, 敬太

<https://hdl.handle.net/2324/4475058>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (臨床薬学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (3)

氏名	河野 敬太
論文名	神経障害性疼痛の回復期における脊髄後角ミクログリアの役割に関する研究
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 准教授 仲矢 道雄 副査 九州大学 准教授 齊藤 秀俊

論文審査の結果の要旨

令和3年2月5日（金）に主査および副査の計4名で河野敬太氏の論文審査を行った。本博士論文において河野氏は、神経障害性疼痛における脊髄ミクログリアの活性化タイムコースを詳細に調べ、さらにCD11c陽性ミクログリアが疼痛を抑制する役割を持つことを見出した。

脊髄後角に存在するミクログリアは末梢神経損傷後に活性化し、神経障害性疼痛の発症に重要な役割を果たす。そのため活性化ミクログリアは治療標的として注目されているが、その活性化メカニズムは完全には分かっていない。その解明には活性化反応がどのようなタイムコースで生じるのかを正確に把握する必要がある。そこで河野氏は、本研究の第一章で、神経障害性疼痛モデルマウスを用いて、ミクログリア細胞数の変化及び増殖細胞数の変化を詳細に特徴づけた。その結果、ミクログリアの細胞増殖は末梢神経損傷後32時間から40時間の間に開始し、その後60時間までをピークとした細胞増殖反応によって増加し、細胞数自体は7日目ごろにピークに達するという一連のタイムコースを明らかにした。

第一章の結果からも明らかになったように、脊髄ミクログリアは疼痛の発症と相関して活性化し、その後は減衰する。そのため従来の研究では、神経障害性疼痛の発症に対する役割のみが注目されてきた。しかし、その後の期間においてもミクログリアの活性化状態は一部残っており、何らかの役割を有していることが示唆されていた。そこで河野氏は神経障害性疼痛の回復期に注目し、その期間におけるミクログリアの活性化状態及び役割の解析を行った。近年の報告から、ミクログリアは均一の細胞集団ではなく、多様なサブセットが存在することが明らかとなっているが、そのうち疾患の慢性期に増加することが観察されていた、CD11c陽性ミクログリアに注目した。CD11c陽性細胞を標識するレポーターマウスの脊髄を観察した結果、末梢神経損傷後に活性化するミクログリアの一部がCD11c陽性であることを見出した。CD11c陽性ミクログリアはCD11c陰性ミクログリアよりも遅れて増加し、モデル作製後35日目ごろにピークとなることが明らかとなった。同細胞の役割を調べるため、遺伝子改変動物を利用しCD11c陽性ミクログリアのみを選択的に除去する実験を行った。その結果、CD11c陽性ミクログリアが存在しないマウスにおいては、疼痛症状の回復が生じないことが明らかとなった。加えて分子メカニズムの解明にも取り組み、コンディショナルノックアウトマウス及び薬理学的手法を用いた検討から、脊髄の

CD11c 陽性ミクログリアが Insulin-like growth factor-1 を介して疼痛を抑制していることも見出した。さらにミエリン神経線維選択的な傷害を引き起こす実験から、神経損傷後に生じるミエリンデブリを貪食することで CD11c 陽性ミクログリアが出現する可能性が示唆された。その分子メカニズムとして、貪食に関与する受容体型チロシンキナーゼ AXL が関与することも明らかになった。加えて、疼痛回復後に CD11c 陽性ミクログリアの機能を阻害する実験を行うことで、CD11c 陽性ミクログリアは持続的に疼痛を抑制する機能を持つことが明らかになった。

以上、河野氏は神経障害性疼痛の病態形成に重要な役割を果たすミクログリアについて研究を行い、その活性化タイムコースを調べ、CD11c 陽性ミクログリアというこれまで認識されていなかった細胞集団を見出し、同細胞が疼痛を抑制する役割を持つことを見出した。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的確な回答を得た。したがって、本論文が博士（臨床薬学）の学位に値すると認める。