

Mechanical pain of the lower extremity after  
compression of the upper spinal cord involves  
signal transducer and activator of  
transcription 3-dependent reactive astrocytes  
and interleukin-6

大野, 瑛明

<https://hdl.handle.net/2324/4784498>

---

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (医学) , 課程博士  
バージョン :  
権利関係 : (c) 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.



(別紙様式2)

|        |                                                                                                                                                                                               |      |    |       |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----|-------|
| 氏 名    | 大野 瑛明                                                                                                                                                                                         |      |    |       |
| 論 文 名  | Mechanical pain of the lower extremity after compression of the upper spinal cord involves signal transducer and activator of transcription 3-dependent reactive astrocytes and interleukin-6 |      |    |       |
| 論文調査委員 | 主 査                                                                                                                                                                                           | 九州大学 | 教授 | 神野 尚三 |
|        | 副 査                                                                                                                                                                                           | 九州大学 | 教授 | 山浦 健  |
|        | 副 査                                                                                                                                                                                           | 九州大学 | 教授 | 笹栗 俊之 |

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

下肢痛は、脊柱管狭窄症の主な症状の一つである。これまで基礎研究において、脊髄圧迫由来の下肢痛の発症が示されているものの、その発症メカニズムは不明のままであった。そこで申請者らは、低侵襲的な脊髄圧迫モデルを新たに確立し、脊髄後角アストロサイトに着目し、下肢痛における役割を検討した。マウス第12胸椎の背側に圧迫物を片側留置し、脊髄圧迫モデルを作製した。モデル作製後3日目に、脊髄組織の免疫組織染色および遺伝子発現解析にて、アストロサイトマーカーGFAPおよび炎症性サイトカインIL-6の発現が増加し、von Freyフィラメントを用いた疼痛行動解析では、両側性に疼痛閾値低下を認めた。そこで、下肢痛におけるアストロサイトの役割を検討するため、同細胞の活性化に重要な転写因子STAT3に注目したところ、圧迫した脊髄後角で、3日目をピークにアストロサイト特異的なSTAT3の活性化を認めた。アデノ随伴ウイルスベクターを用いて脊髄後角アストロサイト特異的にSTAT3のドミナントネガティブ変異体を発現させたマウスでは、IL-6の発現増加の抑制および疼痛閾値低下の改善が認められた。さらに、圧迫後3日目にIL-6中和抗体を脊髄クモ膜下腔内投与することにより、疼痛閾値低下が一過性に改善した。以上の結果は、脊髄後角の圧迫によってSTAT3シグナルを介してアストロサイトが活性化され、アストロサイトから産生されたIL-6が下肢痛を引き起こす可能性を示唆している。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士（医学）の学位に値すると認める。