

## 神経障害性疼痛におけるミクログリア活性化と関連するバイオマーカー解析

米田, 聡介

<https://hdl.handle.net/2324/5068185>

---

出版情報 : Kyushu University, 2022, 博士 (創薬科学), 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	米田 聡介		
論文名	神経障害性疼痛におけるミクログリア活性化と関連するバイオマーカー解析		
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 西田 基宏
	副査	国際医療福祉大学	准教授 齊藤 秀俊

## 論文審査の結果の要旨

令和4年7月6日(水)に主査および副査の計4名で米田聡介氏の論文審査を行った。本博士論文において米田氏は、神経障害性疼痛における脊髄ミクログリアの活性化と関連した複数のバイオマーカーの検証を行い、各バイオマーカーがミクログリアの活性化と関連することを見出した。

神経障害性疼痛の病態メカニズムの一つとして、中枢の免疫担当細胞であるミクログリアの関与が知られているが、ミクログリア活性化を評価できる簡便なバイオマーカーは存在しない。そこで本研究では、ミクログリア活性化と関連して変動するバイオマーカーの解析を行った。第一に、血漿中の分子バイオマーカー候補として、脂質の一種である 24S-hydroxycholesterol (24OHC)に着目した。24OHC は、中枢神経系の神経細胞特異的にコレステロールから変換され、血液脳関門を容易に通過し血中に移動する。コレステロールは ApoE というキャリアタンパクと結合しミクログリアから神経細胞に供給されるが、ApoE はミクログリアの活性化状態に応じて放出量が増加することが示唆されていることから、ミクログリア活性化と血中 24OHC との関連性が想定された。第二に、神経障害性疼痛患者では、内因性の疼痛制御機構である下行性抑制系が破綻しており、その破綻の程度を患者層別化マーカーとして活用することが提唱されている。本研究では下行性抑制系の評価で用いられる Diffuse noxious inhibitory control (DNIC) という現象に着目し、神経障害性疼痛モデルを用い、DNIC とミクログリア活性化との関連について検討した。

24OHC に関する検討では、初代培養細胞を用いた実験で、ミクログリア活性化に応じて神経細胞からの 24OHC 放出が減少することを示した。in vivo の検討から、神経障害性疼痛モデルにおいてミクログリア活性化に伴い血漿中 24OHC が減少し、ミクログリア活性化抑制効果のあるミノサイクリンの投与によって、神経障害性疼痛モデルで減少した 24OHC が増加することを示し、ミクログリア活性化と血漿中 24OHC との関連性が示唆された。さらに末梢性神経障害性疼痛患者の血漿中においても、健常者と比較し 24OHC が減少していることを示し、血漿中でミクログリア活性化をサロゲート可能なバイオマーカーである可能性が示唆された。

また、DNIC に関する検討では、神経障害性疼痛モデルにおいて DNIC の異常が生じていることを示した。この DNIC 異常に対し、ミクログリア活性化を抑制する効果のあるミノサイクリンを投与することで、DNIC 異常が改善された。したがって、DNIC 異常に対し、活性化ミクログリアが関与している可能性が示唆された。

本研究では、ミクログリア活性化と 2 種類のバイオマーカーとの関連性について検討を行い、ミクログリア活性化に伴ってバイオマーカーが増加することを示した。これまでヒトで簡便に中枢神経系のミクログリア活性化状態や疼痛に対する関与の有無を評価するバイオマーカーは報告されておらず、今後ミクログリアを標的とした化合物の臨床試験において、化合物の有効性との

関連を検証していくことで、神経障害性疼痛患者における有効患者セグメントのバイオマーカーとなる可能性がある。それによって将来的に慢性疼痛患者の原因を診断し、適切な治療法を選択するための一助となることが期待できる。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。