The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ニューロパシックペインモデルにおけるCa2+/カルモジュリン依存性キナーゼⅡαの動態
Author(s)	小川, 明子
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45185
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【22】

氏　　名	小川明子（おがわ あきこ）
博士の専攻分野の名称	博　士（歯　学）
学位記番号	第　18593　号
学位授与年月日	平成16年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 歯学研究科統合機能口腔科学専攻
学位論文名	**ニューロパシックペインモデルにおける Ca^{2+}/カルモジュリン依存性キナーゼⅡαの動態**
論文審査委員	（主査） 教授　丹羽　均 （副査） 教授　脇坂　聡　　助教授　米原　典史　　助教授　竹村　元秀

論文内容の要旨

【研究目的】

Ca^{2+}/カルモジュリン依存性キナーゼⅡα（CaMKⅡα）は神経系に豊富に分布し、その mRNA はシナプス後肥厚部（PSD）に集中していること、またリン酸化 CaMKⅡα（pCaMKⅡα）はグルタミン酸受容体、特に AMPA 受容体を活性化し、その機能を増強させることが知られている。一方、ニューロパシックペインの発生原因の一つとして、末梢神経傷害による中枢神経系におけるグルタミン酸受容体の変化が考えられており、これらのことより、ニューロパシックペインと CaMKⅡαとの関連性が推察される。

本研究の目的は、ラットの右側下歯槽神経を切断し、口腔顔面領域のニューロパシックペインモデルを作成し、その時の CaMKⅡαの変化を調べることにより、ニューロパシックペインと CaMKⅡαとの関係性について明らかにすることである。

【研究方法】

雄性 SD 系ラットの右側下歯槽神経切断後 30 分、2 日、14 日、30 日、40 日の延髄三叉神経脊髄路核中間亜核尾側亜核移行部レベルを取り出した。次に免疫染色法と in situ ハイブリダイゼイション法を用いて、CaMKⅡαと pCaMKⅡαの蛋白質発現、さらに CaMKⅡαの mRNA 発現の経時的変化を観察した。さらに、切断 30 分後において、樹状突起のマーカーである MAP2 と CaMKⅡαの二重免疫染色を行った。

次に、下歯槽神経切断によるニューロパシックペインと CaMKⅡαの関係を調べるために行動学的観察を行った。三叉神経Ⅱ枝支配領域にフォンフライヘアを用いて機械刺激を与え、ラットの逃避反応閾値を下歯槽神経切断後 40 日まで調べた。さらに浸透圧ポンプを用いて、CaMKⅡのインヒビターである KN-93 を延髄髄腔内に、切断前日から 1 週間投与した群（KN-93 群）と KN-93 の異性体である KN-92 を投与した群（KN-92 群）における逃避反応閾値を比較した。

【結果】

CaMKⅡαと pCaMKⅡαの蛋白質は、切断側の三叉神経脊髄路核中間亜核尾側亜核移行部浅層にて、切断 30 分か

ら14日後まで有意な増加が認められた。CaMKⅡαのmRNAは切断側において、切断2日から14日まで有意な増加が認められたが、30分後では変化がみられなかった。さらにMAP2との二重染色では、切断30分後に、樹状突起においてCaMKⅡα蛋白質が増加していることが観察された。行動学的観察ではKN-93群、KN-92群とも逃避反応閾値は切断30分後には切断前の4%まで低下し、32日後には切断前のレベルに戻った。しかし、KN-93群ではKN-92群に比べて、投与3日目より有意に逃避反応閾値が上昇し、閾値の低下からの回復が大幅に早まった。

【考察および結論】

本研究の結果より、延髄三叉神経脊髄路核における侵害受容の可塑性変化には、CaMKⅡαが関与していることが示された。

また、下歯槽神経切断後30分の早い段階では、CaMKⅡαのmRNAの新規合成が行われる前に、樹状突起上、PSDに貯留していたmRNAからCaMKⅡαの蛋白質合成が行われ、それが早期の可塑性変化の形成に関与している可能性が示唆された。そして、その後はmRNAの新規合成をともなうCaMKⅡα量の増加により可塑性変化が維持されることが示された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、ラットの下歯槽神経切断により作成したニューロパシックペインモデルにおけるCa^{2+}/カルモジュリン依存性キナーゼⅡα（CaMKⅡα）の動態を検討したものである。

その結果、神経切断後には延髄後角表層において、CaMKⅡαとリン酸化CaMKⅡαが有意に増加することを示した。さらに、神経切断30分の早期では樹状突起の局所mRNA貯留からCaMKⅡα蛋白が合成され、切断2日目以降では細胞体におけるmRNA転写を伴うCaMKⅡα蛋白が増加する可能性が示された。また、CaMKⅡのインヒビターを延髄に投与することにより、神経切断後に発現する逃避行動を誘導する顔面皮膚の機械刺激閾値の低下が抑制されることを示した。

下歯槽神経切断により生じるニューロパシックペインのメカニズムは解明されていないが、本研究はニューロパシックペインの発現にCaMKⅡαが重要な役割を果たしていることを明らかにしたものであり、博士（歯学）の学位申請に値するものである。