



Title	ニューロパシクペインモデルにおけるCa ²⁺ /カルモジユリン依存性キナーゼ II α 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

氏 名 小 川 明 子

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 II α 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 II α (CaMKII α) 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 CaMKII α (pCaMKII α) 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 CaMKII α 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 CaMKII α の変化を調べることにより、ニューロパシックペインと CaMKII α 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髓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 ハイブリダイゼーション法を用いて、CaMKII α と pCaMKII α の蛋白質発現、さらに CaMKII α 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 CaMKII α 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 CaMKII α 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】

CaMKII α と pCaMKII α の蛋白質は、切断側の三叉神経脊髓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。CaMKII α 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 CaMKII α 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、CaMKII α 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、CaMKII α 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 CaMKII α 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 の新規合成をとまなう CaMKII α 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 II α (CaMKII α) 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、CaMKII α とリン酸化 CaMKII α 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 CaMKII α 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 CaMKII α 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 CaMKII α 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。