



Title	Differential Activation of Extracellular Signal-Regulated Protein Kinase in Primary Afferent Neurons Regulates Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression after Peripheral Inflammation and Nerve Injury
Author(s)	小畑, 浩一
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46149
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について 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 お 小 畑 浩 一

博士の専攻分野の名称 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 第 1 9 6 9 1 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 17 年 4 月 28 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第4条第2項該当

学 位 論 文 名 Differential Activation of Extracellular Signal-Regulated Protein Kinase in Primary Afferent Neurons Regulates Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression after Peripheral Inflammation and Nerve Injury
(末梢炎症および軸索切断後の DRG における ERK の活性化による BDNF 発現調節)

論 文 審 査 委 員 (主査)

教 授 遠 山 正 彌

(副査)

教 授 吉 峰 俊 樹 教 授 福 田 淳

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

神経栄養因子の一つである brain-derived neurotrophic factor (BDNF) は脊髄後根神経節 (DRG) では通常、trkA を有する小型細胞に発現している。末梢炎症モデルでは小型細胞での発現が増加するが、完全軸索切断モデルでは trkB や trkC を有する大型細胞にも発現するようになる。DRG 細胞において産生の増加した BDNF は順行性に脊髄後角に運ばれ、痛み受容線維の神経伝達物質あるいは神経伝達修飾物質として働き、慢性疼痛の病態形成、及び維持に重要な役割を果たすと考えられている。今回、我々は末梢炎症モデル、及び完全軸索切断モデルでの DRG における BDNF の発現増加に細胞内シグナル伝達の一つである extracellular signal-regulated protein kinase (ERK) 1/2 の活性化が関与するかどうか、また ERK の活性化に伴う BDNF の発現増加が疼痛関連動作に影響を及ぼすかどうかについて検討した。さらにもう一つの神経栄養因子である nerve growth factor (NGF) がこれらの変化をどのように調節しているかについても検討した。

〔 方法ならびに成績 〕

雄性 S-D ラット (200-250 g) の左肢足底に complete Freund's adjuvant (CFA) を投与し、末梢炎症モデルを作成した。CFA 投与後 1 日目に phosphorylated-ERK (p-ERK) 陽性 DRG 細胞の増加を小型細胞中心に認めたが、7 日目には減少した。また二重染色にて小型細胞における BDNF と p-ERK、及び p-ERK と trkA との共存を認めた。さらに MEK1/2 の inhibitor である U0126 を髄腔内投与すると、疼痛関連動作 (hyperalgesia, allodynia) の出現、及び小型細胞中心に認められた BDNF 陽性 DRG 細胞の増加が抑制された。一方、坐骨神経軸索切断モデルでは切断後 3 日目より p-ERK 陽性 DRG 細胞の増加を大型細胞中心に認め、この増加は 14 日目まで持続した。また二重染色にて大型細胞における BDNF と p-ERK、及び p-ERK と trkA との共存を認めた。さらに U0126 を 7 日間、髄腔内持続投与すると、自傷行為 (Autotomy) の出現、及び大型細胞中心に認められた BDNF の発現増加が抑制された。一方、naive のラットに NGF、anti-NGF を髄腔内投与すると、NGF では小型細胞中心に、anti-NGF では大型細胞中心に ERK の活性化、及び BDNF の発現増加が認められた。

〔 総 括 〕

末梢炎症モデルでは小型ニューロンで ERK の活性化がみられること、ERK のリン酸化は炎症早期に生じ、BDNF の発現増加に先行すること、U0126 投与により痛覚過敏および BDNF の発現増加が抑制されること、及び NGF 投与により ERK のリン酸化および BDNF の発現が小型ニューロンで増加することが分かった。一方、坐骨神経軸索切断モデルでは大型ニューロンで ERK の活性化がみられること、ERK の活性化は BDNF の発現増加と同様、損傷後 2W まで持続すること、U0126 投与により自傷行為および BDNF の発現増加が抑制されること、及び anti-NGF により ERK のリン酸化および BDNF の発現が大型ニューロンで増加することが分かった。これらのことより、慢性炎症モデルでは DRG に逆行性に輸送される NGF が増加し、trkA を有する小型細胞において ERK が活性化されること (positive regulation)、軸索切断モデルでは NGF の DRG への輸送が逆に低下するために trkA を有する大型細胞において ERK が活性化されること (negative regulation)、さらに ERK を介する BDNF の発現調節が慢性疼痛の病態に関与することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

近年、MAPK をはじめとする細胞内情報伝達系の活性化が痛みの発生やそれに伴う可塑的な変化 (plasticity) に重要な役割を担っていることが明らかになりつつある。一方、神経栄養因子の一つである BDNF は脊髄後根神経節 (DRG) において産生されるが、脊髄後角に運ばれて痛み受容線維の神経伝達修飾物質として働いている。本研究では MAPK の一つである ERK1/2 の活性化が、BDNF を遺伝子発現レベルで調節し、末梢炎症や完全軸索切断に起因する慢性疼痛の病態に関与していることを明らかにした。BDNF の発現を制御する細胞内シグナル伝達を解明することや、それらを誘起させる因子を同定することは慢性痛の病態のメカニズムだけではなく、感覚神経再生のメカニズムを知るうえでも重要な意味を持つと思われ、本研究は学位の授与に値すると考えられる。