

Title	Tissue plasminogen activator in primary afferents induces dorsal horn excitability and pain response after peripheral nerve injury
Author(s)	山中, 博樹
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/47377">https://hdl.handle.net/11094/47377</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏 名	やま なか ひろ き 山 中 博 樹
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 0 6 3 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 18 年 7 月 20 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	Tissue plasminogen activator in primary afferents induces dorsal horn excitability and pain response after peripheral nerve injury (坐骨神経損傷後の一次知覚神経から放出される Tissue plasminogen activator が脊髄後角の興奮性と疼痛に及ぼす影響)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 遠 山 正 彌  (副査) 教 授 真 下 節 教 授 吉 川 秀 樹

#### 論 文 内 容 の 要 旨

##### [ 目 的 ]

細胞外セリンプロテアーゼの一つである plasminogen activator は組織型 (tPA) と urokinase 型 (uPA) に分類される。この 2 つの tPA uPA はいずれも中枢神経において損傷後に誘導され、細胞外蛋白の分解を介して神経細胞死などの可塑的な変化に関与している。生理的には tPA は海馬の長期増強 (LTP) においてシナプスの形態的な変化に関与している事が知られ、末梢神経においては tPA uPA とともに発生時に一過性の発現を認めいずれも軸索の伸張に対して促進的に働く。これらの作用はいずれも細胞外の蛋白分解活性を介して神経の形態変化を起こしている。末梢神経の損傷は重篤かつ難治性の疼痛を生じる。このメカニズムの一つとして脊髄後角のシナプスの改変を伴う興奮性の増加が明らかとなっている。今回我々はこの神経可塑性関連の tPA uPA が末梢神経損傷後の DRG と脊髄後角において発現されるか、またこれらのプロテアーゼとしての活性と疼痛の発現との関与を検討した。

##### [ 方法ならびに成績 ]

雄性 SD ラット (200-250 g) の左肢の坐骨神経を切断または部分切断し、神経因性疼痛モデルを作成した。坐骨神経切断後 12 時間後から 2 週間に渡って tPA mRNA 陽性 DRG ニューロンの増加を小型細胞中心に認めた。また uPA mRNA は 1 日から 7 日までの一過性の発現上昇をみとめた。また tPA 発現細胞は growth associated protein 43 (GAP-43) と高い共存を示した。免疫染色と in situ zymography の結果、tPA の脊髄後角への輸送が確認されたが uPA は蛋白局在、活性ともに脊髄後角では認めなかった。脊髄後角に輸送された tPA の特異的阻害剤 tPA-STOP を髄腔内へ慢性投与して切断坐骨神経を電気刺激 (10 min pulse train of 5 Hz, 5 ms of duration, 1 mA) して脊髄後角で誘導される c-fos 発現を検討した結果 tPA-STOP によって c-fos 発現が抑制された。また坐骨神経の部分損傷モデルにおける疼痛関連行動も tPA-STOP によって抑制され、tPA-STOP の投与で同時に脊髄後角での tPA 活性が低下する事が確認できた。

##### [ 総 括 ]

末梢神経損傷後に tPA uPA とともに DRG ニューロンにおいて発現誘導を認めたことから、末梢神経は損傷を受けると比較的早期にこれらのプロテアーゼを介して細胞外の蛋白の修飾を行う事がわかった。tPA は特に GAP-43 との共

存とその発現期間の長さから末梢、中枢側両方で形態変化に関与していることが予想される。また、tPAのみが脊髄後角に輸送されていることから脊髄後角での細胞外蛋白の修飾にはtPAが関与していることが明らかとなった。tPAの活性阻害剤の髄腔内投与によって、電気刺激誘発のc-fos抑制がみられたことからtPAの脊髄での活性は脊髄後角ニューロンの末梢神経損傷後の興奮性増強に関与していることが考えられる。神経因性疼痛モデルラットの疼痛関連動作に関してもtPA-STOPの髄腔内投与で抑制されていることから、損傷されたDRGニューロン由来のtPAが脊髄後角で分泌され、その活性によって脊髄後角ニューロンを異常興奮させる事が神経因性疼痛のメカニズムの一つであることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

近年、中枢神経での可塑性と様々な疼痛病態におけるメカニズムの相似性が明らかとなりつつある。海馬などの中枢神経におけるシナプスの可塑的な変化においてはplasminogen activator (tPA、uPA)による細胞外蛋白分解活性が重要な役割を担っていることが知られている。本研究ではtPAとuPAが脊髄後根神経節(DRG)において末梢神経損傷により発現誘導され、そのうち脊髄後角に運ばれているのはtPAである事とその酵素活性が脊髄神経の興奮性と痛み行動に関与することを明らかにした。tPAの発現を制御する細胞内シグナル伝達を解明する事や、その活性を調節する因子を同定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上でも重要な意味を持つと思われる、本研究は学位の授与に値すると考えられる。