The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Increased expression of FLRT3 in dorsal root ganglion neuron induces neuropathic pain.
Author(s)	山田, 萌
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/69659
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　山田　萌　）	
論文題名	Increased expression of FLRT3 in dorsal root ganglion neuron induces neuropathic pain （後根神経節ニューロンで発現増加するFLRT3は神経障害性疼痛を惹起する）

論文内容の要旨

Neuropathic pain is a chronic pain condition that occurs frequently after nerve injury and induces hypersensitivity or allodynia characterized by aberrant neuronal excitability in the spinal cord dorsal horn. Fibronectin leucine-rich transmembrane protein 3(FLRT3) is a modulator of neurite outgrowth, axon pathfinding, and cell adhesion, upregulated in the dorsal horn following peripheral nerve injury. However, FLRT3 function in adults remains unknown. Therefore, we investigated spinal FLRT3 involvement in neuropathic pain. In the dorsal horn, the FLRT3 protein levels increased starting at day 4 after peripheral nerve injury. In the dorsal root ganglion (DRG), FLRT3 was expressed in activating transcription factor 3 (ATF3)-positive injured sensory neurons. Injury stimulated FLRT3 transcription in the DRG but not in the spinal cord, suggesting a DRG origin of spinal FLRT3. DRG-specific FLRT3 overexpression using adeno-associated virus also produced mechanical sensitivity. Conversely, a function-blocking FLRT3 antibody attenuated mechanical sensitivity after partial sciatic nerve ligation. Our findings suggest that FLRT3, derived from injured DRG neurons, increases excitability in the dorsal horn and induces mechanical sensitivity, establishing neuropathic pain induction as a novel function of FLRT3.

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　山田　萌　）			
論文審査担当者	（職）	氏　名	
	主 査	教授	山下　俊英
	副 査	教授	山本　亘彦
	副 査	教授	八木　健

論文審査の結果の要旨

申請者は、神経障害性疼痛の神経基盤を解明することを目的として、fibronectin leucine rich transmembrane protein-3 (FLRT3)に着目して、神経障害性疼痛モデルを作成しFLRT3の発現と機能解析を行った。

まずFLRT3の発現解析より、ラット坐骨神経の部分結紮後、後根神経節（DRG）と脊髄後角においてFLRT3発現の増加が観察された。特に、小型のDRGニューロンに発現が強く、そのほとんどがATF3陽性であった。これらのことから、FLRT3の発現は損傷を受けたDRGニューロンで増加し、投射先の脊髄後角まで運ばれている可能性が示唆された。次に、DRG特異的にFLRT3を過剰発現させたラットで疼痛関連行動の評価を行ったところ、足底部の機械刺激に対する逃避閾値の低下が生じた。逆に、DRG特異的にFLRT3をノックダウンすることで逃避閾値の低下は軽減された。さらに、FLRT3-Unc5B間の分子結合を阻害する作用を持つ抗体を疼痛モデルラットに投与してところ、痛覚過敏が緩和された。

本研究結果は、損傷を受けたかDRGニューロンに由来するFLRT3分子が神経障害性疼痛の発症と維持に関与することを示唆するものであり、オリジナリティーのある研究であることから、博士号取得に値するものと判断する。