



Title	Microglial depletion under thalamic hemorrhage ameliorates mechanical allodynia and suppresses aberrant axonal sprouting
Author(s)	平賀, 慎一郎
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/76410
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

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	平賀 慎一郎
論文題名 Title	Microglial depletion under thalamic hemorrhage ameliorates mechanical allodynia and suppresses aberrant axonal sprouting (視床出血後の疼痛関連行動と感覚野での異所的軸索発芽におけるミクログリアの役割)
論文内容の要旨	
〔目 的(Purpose)〕 中枢性脳卒中後疼痛(Central post-stroke pain; CPSP)は、視床、皮質、脊髄を含む中枢神経系の感覚路のあらゆるレベルの病変後に発症する慢性疼痛疾患である。脳卒中後では約1〜12%の患者でCPSPが発症し、特に視床の後外側腹側核(ventral posterolateral nucleus; VPL)を含む出血により、その発症率が高くなることが知られている。CPSPの特徴的な症状の一つには、通常痛みを誘発しないはずの触覚刺激に対して異常な痛み感覚を呈するアロディニアが含まれ、多くの場合、これらの症状は長期間続くが、その発症メカニズムは未だ明らかにされていない。近年、臨床的観察に基づいて、神経系ネットワークの病的な再編成がCPSPの発症に重要な役割を果たしていると考えられており、なかでも視床皮質路の活動亢進の重要性が強調されているが、神経回路再編に関する神経解剖学的証拠は乏しい。一方で、CPSPの動物モデルを用いた実験的観察からは、脳内常在の免疫細胞であるミクログリアが視床周囲で活性化することが報告され、その病態への関与が示唆されているが、CPSPの病態生理におけるミクログリアの役割は未だ不明な点が多い。そこで本研究では、視床出血後における視床皮質路再編の有無、及びCPSP発症におけるミクログリアの役割を検証した。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 本研究では、視床のVPLにcollagenaseを投与することで出血を引き起こす視床出血誘発性CPSPモデルマウスを作製し、出血後の疼痛関連行動の有無(逃避閾値)をvon Frey testにより評価した。その結果、PBSを投与したControl群と比較して、collagenaseを投与したThalamic hemorrhage(TH)群では、逃避閾値が出血後約7日目頃から有意に低下し、この疼痛関連行動は観察を行った140日目まで継続した。一方で麻痺様症状(Neurological examination)や運動障害(Ladder walk test, Rotarod test)は認められなかった。本モデルにおいて、抗Iba1抗体を用いた免疫染色でミクログリアを可視化したところ、出血部位である視床だけでなく、視床から投射を受ける皮質体性感覚野でもミクログリアの活性化がみられることを明らかにした。次に、CPSPにおけるミクログリアの役割を解析するために、Colony stimulating factor 1 receptor inhibitor(PLX3397)を用いてミクログリアの除去を行い、疼痛関連行動を評価したところ、出血後の疼痛関連行動の出現が抑制されることを見出した。さらに、CPSPの発症メカニズムを解析するために、出血を誘発したVPLに隣接する視床後核(Posterior nucleus: Po)に順行性トレーサーBDAを投与し、皮質体性感覚野におけるPo軸索の投射様式を観察した。Control群では、皮質体性感覚野におけるPoの軸索は、第1層及び第5a層に認められたが、TH群ではそれらの軸索が第4層で増加していた。これらTH群で増加したPo軸索から投射を受ける第4層のニューロンでは、c-Fos陽性細胞の割合が増加しており、Po軸索の投射様式と一致した結果を得た。また、出血後に観察されるPo軸索及びc-Fos陽性細胞の変化は、出血前からミクログリアを除去することで抑制された。	
〔総 括(Conclusion)〕 本研究結果より、視床出血誘発性CPSPモデルマウスでは、疼痛関連行動と視床皮質路の再編成を伴うことを示し、ミクログリアの除去は疼痛関連行動の発症と回路再編の両方を抑制することを明らかにした。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 平賀 慎一郎			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	山下 悦英
	副 査	大阪大学教授	島田 昌一
	副 査	大阪大学教授	岩島 晴彦

論文審査の結果の要旨

申請者は、中枢神経系の免疫細胞であるミクログリアが、脳卒中後疼痛の発症および感覚野の異所的軸索発芽に寄与することを明らかにした。具体的には、脳内のミクログリア存在化では視床出血後に疼痛関連行動と皮質体性感覚野における視床ニューロンからの異所的投射が認められるが、ミクログリア非存在化ではこれらの現象は完全に抑制されることを示した。さらに、これまで中枢神経系の損傷では回路再編を示すような変化は、元々の機能を代償する「正」の働きを持つと考えられてきたが、今回、申請者は病態を誘発する「負」の働きがある可能性を示唆した。

本研究は、ミクログリアが視床出血後における疼痛発症に寄与することを解明したという点では、出血後早期におけるミクログリアを標的とした治療介入の新たな展開をもたらすものであり、学位の授与に値すると考えられる。