

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	若 泉 謙 太
主 論 文 題 名 Involvement of mesolimbic dopaminergic network in neuropathic pain relief by treadmill exercise: A study for specific neural control with Gi-DREADD in mice (トレッドミル運動による神経障害性疼痛の除痛効果における中脳辺縁ドパミン系ネットワークの関与：抑制性DREADDシステムを用いた神経の特異的コントロールによる研究)				
(内 容 の 要 旨) 慢性痛に対する運動療法には有効性を示す報告が多数あり、各国のガイドラインで治療戦略の主軸のひとつにされている。しかしながら、どのような運動が効果があるかは慢性痛患者の病態や背景によって異なり、必ずしも有効であるとは限らない。一方、運動はドパミン神経を中心とした脳内報酬系を活性化させる可能性があり、そうした脳内報酬系の機能向上は、痛みの閾値に影響を与える可能性が提唱されている。そこで本研究では、遺伝子改変動物を用い、ケミカルジェネティクス的手法により遺伝子改変型人工的抑制性G-protein coupling receptor (GPCR) であるhM4Diを腹側被蓋野のドパミン神経に特異的に発現させ、トレッドミル運動による除痛効果 (Exercise-induced hypoalgesia: EIH) に対する影響を検討した。 最初に、坐骨神経の結紮による神経障害性疼痛モデルマウスに6または12 m/分の2つの速度でトレッドミル運動をさせ、機械的アロディニア測定試験と熱刺激試験でEIH効果を確認した。坐骨神経結紮の2週間前から運動を行っていた群はどちらの速度でも有意な痛み閾値の改善があったが、事前の運動をせず、結紮後から運動を開始した群では、6 m/分の遅い速度ではEIH効果があったものの、12 m/分の速い速度ではEIH効果がなかった。次に、坐骨神経結紮による痛み閾値の低下を結紮後1週間で確認した後から、6 m/分のトレッドミル運動を開始しても、EIH効果があることを確認し、このスケジュールをEIHプロトコールとした。 ドパミン神経を特異的に抑制するために、Dopamine transporter (DAT) 依存的にCre酵素が発現するトランスジェニックマウス (DAT-Creマウス) の中脳腹側被蓋野にアデノ随伴ウイルス (Adeno-assisted virus: AAV) をマイクロインジェクションし、ケミカルジェネティクス的手法によりhM4Diをドパミン神経特異的に発現させた。hM4Diの特異的なリガンドであるclozapine N-oxide (CNO) を投与して運動中に限定してドパミン神経の活動を抑制させたところ、有意にEIH効果が抑制された。次に、neuron-specific retrograde gene transfer (NeuRet) という神経に逆行性感染してCre酵素を発現するレンチウイルスを側坐核に投与し、その後、AAVを腹側被蓋野へ投与したマウスを用いて、経路特異的な神経活動の抑制をしたところ、CNO投与群で、有意なEIH効果の抑制があった。 以上のことから、EIH効果の発現には、腹側被蓋野から側坐核へ投射するドパミン神経の活性化が重要な役割を果たしていることが示唆された。				