

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Role of Rho-associated coiled-coil containing protein kinase in the spinal cord injury induced neuropathic pain

(脊髄損傷後の神経障害性疼痛に対する ROCK 阻害剤の役割)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 高次神経制御系

整形外科学 (指導教授 橋 俊哉)

氏 名 木島 和也

脊髄損傷 (SCI) によって脊髄マイクログリア内でリン酸化 p38 が増加する。これは痛み
の原因の一つと考えられている。我々はラット末梢神経障害モデルにおいてマイクログ
リア内での p38 mitogen-activated protein kinases (MAPK) の活性化が神経障害性疼痛
の発痛・持続に重要な分子である事、RhoA/Rho-associated coiled-coil containing
protein kinase (ROCK) 経路がマイクログリア内での p38 の活性化を制御していることを
報告している。しかし脊髄損傷後神経障害性疼痛のメカニズムについてはいまだ解明さ
れていない。本研究の目的はラットを用いて胸椎脊髄損傷後、下位レベル(腰髄)の脊髄
後角でのマイクログリアの活性化及び p38MAPK の発現を調べること、脊髄損傷後神経障
害性疼痛に対する ROCK 阻害剤(ripasudil)の治療効果を調べることとした。雄の SD ラッ
トを用いて Infinite Horizon インパクトを使用し T10 を椎弓切除し同レベルでの SCI
モデルラットを作成した。ROCK 阻害剤(ripasudil)投与は胸椎脊髄損傷と同時に腰髄レベ
ルにチューブの先端を置き浸透圧ポンプを用いて3日間のくも膜下腔持続投与を行った。
手術後 3 日目に腰髄 (L4-5) の取り出しを行った。生理食塩水、ripasudil 低濃度(24
nmol/day)、ripasudil 高濃度(240 nmol/day)投与を行った 3 群で比較検討した。行動実
験はラットの後肢の圧刺激に対する逃避行動の閾値を生理食塩水、ripasudil 高濃度(240
nmol/day)投与を行った 2 群で計測した。腰髄におけるマイクログリアの活性化及び p38
のリン酸化(pp38)は免疫組織化学を用いて解析した。pp38 陽性細胞数及びマイクログ
リアのマーカーである Iba1 の陽性面積はともに脊髄後角 (L4-5) において Sham に比べ脊
髄損傷後 3、7 日目で有意な増加を示した (P<0.05)。pp38 はマイクログリアと共局在を
示した。脊髄損傷後 3 日目の脊髄後角における pp38 陽性細胞及び Iba1 陽性面積は生食
投与群に比べ Ripasudil 投与群で有意に減少したが、ROCK 阻害剤(ripasudil)の投与はマ
イクログリアの細胞数には影響を与えなかった。行動実験では Ripasudil 投与群におい
て SCI 後 14 日・28 日での疼痛閾値が生理食塩水投与群に比べ有意に高かった。今回の結
果から脊髄マイクログリア内での ROCK の活性化が脊髄損傷後神経障害性疼痛の発痛に重
要な分子と考えられている p38MAPK の活性化に重要な役割を果たしていると考えられた。
ROCK を阻害することは脊髄損傷後の神経障害性疼痛に対する新たな治療のターゲットと
なり、これは脊髄損傷後の神経障害性疼痛を伴う患者を救うことができるかも知れない。