

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	木島 和也
論文担当者	主査 吉村 紳一
	副査 八木 秀司
	副査 廣瀬 宗孝
学位論文名	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)
論文審査の結果の要旨	
<p>申請者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 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こと、RhoA/ROCK 経路がマイクログリア内での p 38 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及び p38MAPK の発現と、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にした。雄の SD ラットを用いて IH 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い、術後 3 日目に腰髄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。p-p38 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、ともに脊髄後角において Sham に比べ脊髄損傷後 3 日目で有意な増加を示した(P<0.05)。p-p38 は Iba1 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 p-p38 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、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、脊髄損傷後の神経障害性疼痛を伴う患者の救済療法となりうることを示唆された。</p> <p>上記学位論文について審査した結果、学位授与に値すると判断した。</p>	