

## 学 位 論 文 要 旨

研究題目 (注：欧文の場合は、括弧書きで和文も記入すること)

Recombinant interleukin-4 alleviates mechanical allodynia via injury-induced interleukin-4 receptor alpha in spinal microglia in a rat model of neuropathic pain

(リコンビナント IL-4 は神経障害性疼痛モデルラットの脊髄マイクログリアで発現増加した IL-4 受容体を介して機械性痛覚過敏を減弱する)

兵庫医科大学大学院医学研究科

先端医学 専攻 疼痛情報制御 系

疼痛神経科 学 (指導教授 野口 光一)

氏 名 奥谷 博愛

【背景】 マイクログリアは神経障害性疼痛の発達と維持に関して重要な役割を果たしている。特に脊髄において活性化マイクログリアは神経障害性疼痛後に炎症誘発性分子を介して興奮性を促進している。今回の研究は、抗炎症性のサイトカインである interleukin-4 (IL-4) の神経障害性疼痛への関与について検討した。

【方法・結果】 我々はラットの後根神経節および脊髄において、RT-PCR 法を用いてリガンドである IL-4 mRNA の検出を試みたができなかった。しかし、末梢神経損傷後の脊髄において IL-4 受容体 (IL-4R)  $\alpha$  mRNA 発現が増加することを確認した。さらに in situ hybridization 法を用いて、末梢神経損傷後に損傷側脊髄のマイクログリアにおいて IL-4R  $\alpha$  mRNA が発現増加することを明らかにした。そこで損傷 2 日後の神経障害性疼痛ラットの髄腔内に IL-4 持続投与を 3 日間行い、疼痛行動の評価を行ったところ、機械性痛覚過敏を抑制した。これは神経障害性疼痛が完成した損傷後 15 日モデルへの髄腔内持続投与でも同様の結果を得ることができた。さらに特異的抗体を用いた免疫染色法により、末梢神経損傷後の IL-4R  $\alpha$  の増加に伴い、下流シグナルである phosphorylated signal transducer and activator of transcription 6 (pSTAT6) の発現が損傷後 3~7 日目まで増加していた。さらに IL-4 の髄腔内持続投与を施したモデルでは、脊髄後角マイクログリアにおいてさらなる pSTAT6 の発現増強を観察できた。また IL-4 の髄腔内投与はマイクログリアのマーカーである Iba 1 の陽性細胞面積を減少させることがわかった。

【考察】 これらの結果は、IL-4R  $\alpha$  と pSTAT6 を介した炎症性および抗炎症性シグナルの両方を含む神経損傷に対するマイクログリアの適応的反応を示している。マイクログリアは、IL-4 により炎症性 (M1) から抗炎症性 (M2) に変化すると報告されており、この内因性の抗炎症性 IL-4R  $\alpha$  活性を利用することで侵害受容性のマイクログリアを修飾し、神経障害性疼痛の治療戦略となり得るであろう。