

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Upregulation of calcium channel $\alpha 2 \delta -1$ subunit in dorsal horn contributes to spinal cord injury-induced tactile allodynia

(脊髄損傷モデルにおけるカルシウムチャンネル $\alpha 2 \delta -1$ サブユニットの発現)

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 吉矢 晋一)

氏 名 楠山 一樹

脊髄損傷 (SCI) 患者は神経障害性疼痛の発現をきたしQOL障害の一因となっている。このSCI後の神経障害性疼痛に対し、電位依存性カルシウムイオンチャンネル $\alpha 2 \delta -1$ サブユニットに結合するプレガバリンに効果があると報告されているが、その作用機序はまだ明らかではない。また、ラットにおけるSCIは後肢tactile allodyniaなどの疼痛行動を示し、SCIによる神経障害性疼痛の動物モデルとなる。我々はラットSCIモデルを用いてSCI後belowレベル (L4-6) 後角におけるカルシウムイオンチャンネル $\alpha 2 \delta -1$ 発現を免疫組織化学法、in situ hybridizationにより形態学的に観察し、プレガバリンの効果について検討を行った。

【方法】

雄性SDラット200~230gを使用した。ペントバルビタールナトリウム麻酔下、第10胸椎の椎弓切除を行った後、IH Spinal cord impactorを用い脊髄の4~5mmの高さより落下させ100Kdyneで脊髄損傷モデルを作成した (T-SCI群 N=5)。椎弓切除のみ行なったものをコントロールとした(コントロール群 N=5)。プレガバリン投与群では、SCI後2週から4週までプレガバリン30mg/kg/日での投与を行なった。SCI後4週で灌流固定し、脊髄 (L4-6) を採取、凍結切片を作成し、抗 $\alpha 2 \delta -1$ サブユニット抗体を用いた免疫組織化学法を行なった。さらに免疫染色陽性面積をNIH imageを使用し定量した。疼痛行動はvon freyフィラメントを用い、L4-6皮節にあたる足底で評価した。

【結果】

胸髄損傷後、L4-6領域にあたる足底での疼痛閾値は低下し、疼痛過敏が誘導された。閾値は2週から有意な低下がみられ、少なくとも4週まで持続した。 $\alpha 2 \delta -1$ サブユニットは脊髄後角 I、II 層中心に発現しており、脊髄後角での免疫染色陽性面積はSCI群で有意に増加していた。また、in situ hybridizationでは脊髄後角における脊髄固有細胞での $\alpha 2 \delta -1$ mRNA signal intensityの増強がSCI後1週より認められた。一方、L4、5後根神経節においては、コントロールと比較し $\alpha 2 \delta -1$ mRNAの発現ニューロンの数に変化は認めなかった。プレガバリン投与群では有意な疼痛閾値の改善が認められ、投与翌日から4週まで脊髄後角 I、II 層での $\alpha 2 \delta -1$ の発現が有意に減少していた。

【考察】

T-SCI後ラットの腰髄後角における脊髄固有細胞での $\alpha 2 \delta -1$ サブユニットの発現増加が、belowレベルでの後肢の神経障害性疼痛の発現に関与しており、プレガバリンによるSCI後の神経障害性疼痛の改善効果は、脊髄後角で増加した $\alpha 2 \delta -1$ による効果であることが示唆された。