

## 学 位 論 文 要 旨

研究題目

Optogenetic inhibition of spinal inhibitory neurons facilitates mechanical responses of spinal wide dynamic range neurons and causes mechanical hypersensitivity

(光遺伝学による脊髄抑制性ニューロンの抑制は WDR ニューロンの機械応答を増強し機械過敏性を引き起こす)

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 橘 俊哉)

氏 名 藤原 優香

神経障害性疼痛は体性感覚神経系の病変や疾患によって引き起こされる疼痛であり、患者の QOL を低下させ治療に難渋することが多い。皮膚からの感覚刺激は一次求心性神経により脊髄後角 (dorsal horn, DH) へ伝達され、投射神経を経て脳へ伝達される。抑制性介在ニューロンは、DH 表層に存在し周囲の神経の活動を抑制して痛覚情報伝達の調節に重要である。そして、抑制性シナプス伝達の低下は、神経障害性疼痛の典型的な症状である触覚誘発性疼痛 (アロディニア) の発症に寄与すると考えられている。しかし、DH の抑制性ニューロンによる神経活動の制御機構の詳細や、感覚伝達調節の詳細なメカニズムについては未だ十分には解明されていない。そこで本研究では、光照射により一時的に神経活動を操作できる光遺伝学を利用することで、光刺激により DH 抑制性ニューロンを一時的に抑制 (脱抑制) した状態における感覚応答の変調を解析する新しい実験方法を確立した。また、この光遺伝学的脱抑制が、痛覚の伝達に重要な広作動域 (wide dynamic range, WDR) ニューロンの皮膚刺激による機械的感覚応答に対してどのような影響を与えるかを調べた。

内因性の小胞型 GABA トランスポーター (vesicular GABA transporter, Vgat) の遺伝子下流に組み替え酵素である Cre を発現させた *Vgat-Cre* マウスに、Cre 依存的なアデノ随伴ウイルスベクターを処置することで eNpHR3.0 を DH 抑制性ニューロン特異的に発現させた *Vgat-eNpHR* マウスを作出した。L1 椎弓に光ファイバーを取り付けたこれらマウスの行動実験では、脊髄への赤色光照射による DH 抑制性ニューロンの脱抑制が疼痛閾値の低下を引き起こし、機械的過敏性を誘発した。さらに、*in vivo* 細胞外記録法により WDR ニューロンの末梢の機械的刺激応答を記録して赤色光照射の影響を解析すると、brush と von Frey 10 g の後肢への皮膚刺激による応答が有意に増強された。一方、pinch 刺激による応答は有意な変化が認められなかった。また、神経障害性疼痛治療薬であるミロガバリンベシル酸塩の投与により、赤色光照射による WDR ニューロンの異常な発火反応と機械的過敏症が緩和された。これらの結果は、光遺伝学的脱抑制が WDR ニューロンの機械的応答を増大し、神経障害性疼痛様の機械的アロディニアを引き起こすことを示唆する。光遺伝学を用いた本研究は、神経障害性疼痛の新しい治療法の開発に役立つ可能性がある。