

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Chronic random sleep deprivation causes prolonged pain hypersensitivity via the anterior cingulate cortex.

(慢性の不規則性睡眠障害は前帯状皮質を介した遷延性痛覚過敏を引き起こす)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻

器官・代謝制御系

糖尿病・内分泌・代謝学 (指導教授 小山 英則)

氏 名

中野 康佑

睡眠障害は疼痛と双方向性の関係を有する。しかし、慢性の睡眠障害 (sleep deprivation : SD) およびその不規則性が侵害受容行動や神経活動に及ぼす影響については、いまだ十分に解明されていない。既存の前臨床 SD モデルは主に睡眠時間に着目したものであり、規則性については考慮されていなかった。したがって睡眠の規則性とその転帰との関係を検討するための新たな動物モデルの開発は、睡眠障害に伴う身体的・精神的機能障害を治療する臨床戦略の確立に不可欠である。

本研究ではマウスを用いて睡眠時間と規則性に着目した 2 種類の慢性 SD モデルを作製した。すなわち、睡眠を取れる時間を不規則に配置したランダムモデル (random SD : RSD) と、睡眠を取れる時間を固定した固定スケジュールモデル (fixed-schedule SD : FSD) である。これらの慢性 SD パターンが機械刺激感受性にどのような影響を及ぼすかを検討するため、慢性疼痛における機械的過敏性および SD 誘発性抑うつ様行動の双方に関与する前帯状皮質 (ACC) に着目した。

ACC ニューロンの活動を評価するため、マルチユニット記録を行い、両モデルマウスにおける機械的刺激に対する応答を比較した。既報と同様に ACC ニューロンは基礎状態において律動的発火を示し、機械的刺激により発火頻度の顕著な増加が誘発された。また両モデルにおいて SD 曝露直後では機械刺激閾値は著しく低下し、ACC における神経活動の亢進が認められた。これらの行動学的および神経学的変化は FSD マウスでは SD 曝露後経時的に改善を認めたが、一方で RSD マウスでは曝露後 5 週間以上持続した。

RSD 曝露後に観察された遷延性痛覚過敏および神経応答亢進を示すマウス (RSD-hyperalgesic マウス) に ACC 錐体ニューロン活動を抑制するため、化学遺伝学的受容体 DREADD である hM4Di を、AAV-DJ-CaMKII α -hM4Di-mCherry を用いて、ACC 錐体ニューロンに両側性に発現させた。CNO を投与し ACC の化学遺伝学的抑制を行ったところ、in vivo 電気生理学的記録において自発性の発火頻度および機械的刺激に対する ACC 神経活動の低下を認めた。また行動解析学的に痛覚過敏性を有意に改善した。

次に RSD-hyperalgesic マウスに対してミロガバリン投与したところ、In vivo 細胞外記録において ACC 神経活動低下を認めた。さらにミロガバリン投与は、SD 曝露直後および RSD-hyperalgesic マウスにおいて、痛覚過敏性を有意に改善した。

以上の結果から、ACC における神経活動活動の亢進が、SD によって誘発される遷延性痛覚過敏を媒介していることが示唆された。