

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	中野 康佑
論文担当者	主査 戴 毅
	副査 松永 寿人
	副査 高雄 由美子
学位論文名	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)
論文審査の結果の要旨	
<p>睡眠障害は疼痛と双方向性の関係を有する。しかし、慢性的な睡眠障害 (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。申請者はマウスを用い、睡眠時間とその規則性に着目して、睡眠可能時間を不規則に配置したランダムモデル (random SD : RSD) と、睡眠可能時間を固定した固定スケジュールモデル (fixed-schedule SD : FSD) の2種類の慢性 SD モデルを作製した。これらの慢性 SD パターンが機械刺激感受性に及ぼす影響とその機序を明らかにするため、大脳前帯状皮質 (ACC) に着目し、電気生理学的手法、行動薬理学的手法および化学遺伝学的手法を用いて研究を行った。まず、ACC ニューロンにおけるマルチユニット記録を実施し、両モデルマウスの機械的刺激に対する応答を比較した。両モデルとも SD 曝露直後には ACC 神経活動の亢進が認められた。疼痛行動の評価では、基礎状態と比較して SD 曝露直後において、両モデルとも Von Frey フィラメントによる機械刺激閾値が著明に低下した。これらの行動学的・神経学的変化は、SD 曝露後に FSD マウスでは経時的な改善がみられた一方、RSD マウスでは曝露後 5 週間以上持続した。さらに、RSD 曝露後に遷延性痛覚過敏および神経応答亢進を示したマウス (RSD-hyperalgesic マウス) において、DREADD 法により尾側 ACC 錐体ニューロン活動を化学遺伝学的に抑制したところ、痛覚過敏が有意に改善した。また、RSD-hyperalgesic マウスにミロガバリンを投与したところ、in vivo 細胞外記録において ACC 神経活動の低下が認められ、疼痛行動において疼痛過敏が有意な改善が観察された。以上の結果から、ACC における神経活動の亢進が、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。</p> <p>本研究は、独自に構築した睡眠障害モデル動物を用いて、不規則な睡眠障害が慢性疼痛を惹起する際に主要な役割を果たす脳領域を明らかにした。これにより、睡眠障害研究および疼痛研究の双方に新たな知見を提供しており、学位授与に十分値する成果であると判断した。</p>	