

別紙1-1

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 岩月克之

論文題目

Targeting Anti-Inflammatory Treatment Can  
Ameliorate Injury-Induced Neuropathic Pain

(抗炎症治療を標的とすることは神経障害性疼痛を改善する)

論文審査担当者

主査員 石黒直樹  
名古屋大学教授   
委員 龍井譲  
名古屋大学教授   
委員 木山博資  
名古屋大学教授   
指導教授 幸田仁  


## 論文審査の結果の要旨

末梢神経損傷時に Tumor Necrosis Factor (TNF)- $\alpha$  はマクロファージを神經損傷部に誘導し、ワーラー変性を導くが、一方 TNF- $\alpha$  阻害剤により、神經再生や疼痛の改善につながるという報告もある。我々は TNF- $\alpha$  阻害剤の末梢神經障害に対する効果を、神經損傷部で評価した。

本研究では、オスのルイスラット (250g) の右坐骨神經に対し、脳動脈瘤クリップ (1.5N) で 5 分間はさむ crush モデルを作成し、皮膚切開のみの sham 群、crush したラットに生理食塩水を同時に投与する control 群、crush したラットにエタネルセプトを同時に投与するエタネルセプト群の 3 群に分け、エタネルセプト投与は crush モデル作成時に 6mg/kg を腹腔内注射した。電気生理学的検査、疼痛行動の評価、遺伝子発現や蛋白の発現を調べ、ED1 の免疫染色をおこなった。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. ワーラー変性においてマクロファージは必要不可欠である。今回の実験において TNF- $\alpha$  を阻害した群においても、受傷後 1 週の時点ではマクロファージが免疫染色にて確認できた。しかし、3 週の時点において、マクロファージは TNF- $\alpha$  を阻害した群においてはほぼ消失している。このことは、TNF- $\alpha$  を阻害した群において、マクロファージの活性化を完全に抑えワーラー変性を阻害するということではなく、過剰な活性化をおさえていることを示している。
2. 抗 TNF- $\alpha$  療法の臨床応用に向けた研究も開始されており、Ohtori らが腰椎ヘルニアに対する試験をおこない、2013 年 Spine に有効であるとの報告をしている。今回の実験結果はこれらの研究に対する基礎的な証明となる結果となった。
3. 脊髄後角におけるミクログリアが、疼痛に大きくかかわることが報告されている。ミクログリアにおける TNF- $\alpha$  の神經障害性疼痛に関する報告は Zhou らが Pain に 2010 年に報告している。脊髄でも変化が起きている可能性は考えられるが、今回は末梢神經の損傷部自体での変化を詳細に検討している。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。