

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	乙	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 若月 康次

論 文 題 目

Repeated cold stress, an animal model for fibromyalgia, elicits proprioceptor-induced chronic pain with microglial activation in mice

(繰り返し寒冷ストレスによる線維筋痛症モデルマウスでは、固有感覚誘発性のミクログリア活性化による慢性疼痛を発症する)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 宮田 卓樹  
名古屋大学教授

委員 山中 宏二  
名古屋大学教授

委員 久場 博司  
名古屋大学准教授

指導教員 桐生 寿美子

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、繰り返し寒冷ストレス（RCS）誘発性線維筋痛症モデルマウスを用い、線維筋痛症における慢性疼痛の分子メカニズムの一端を明らかにした論文である。実験動物として、ストレス応答転写因子 ATF3 のプロモータ下でミトコンドリアが GFP で標識される *Atf3*-BAC トランスジェニックマウスを用いることにより、ストレス回路の可視化・解析を目指した。慢性的疼痛行動が惹起された RCS モデルマウスでは、後根神経節の固有感覚ニューロンに GFP が発現し、脊髄では後角内側から一部の運動ニューロンにかけて、反射弓に沿って GFP が発現しており、同領域に活性化ミクログリアが集積していた。ミクログリア除去剤である PLX3397 をストレス期間中に継続して投与したところ、ミクログリアの増加が抑制され、疼痛行動も軽減した。この結果から RCS モデルでは、一部の骨格筋の固有感覚の過活動がミクログリアの活性化を誘導し、病的な疼痛を惹起させるメカニズムが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. RCS モデルでは、脊髄の L5 から L6 の限られた運動ニューロンにのみ ATF3 が発現することから特定の骨格筋に異常が起きていると考えられる。神経トレーサー実験の併用により、固有感覚が過活動している骨格筋は足部内在筋であることが同定され、同筋の神経筋接合部と筋紡錘も GFP で標識されることから、本 RCS モデルにおいて過活動が惹起されるのは足部内在筋であることが明らかとなった。
2. 現在、名古屋大学附属病院総合診療科と共同で慢性疲労症候群、線維筋痛症患者に対する運動療法の治療効果を調べる臨床研究を行っており、今回の知見を基にして、固有感覚異常の評価方法を検証中である。
3. *Atf3*-BAC トランスジェニックマウスにおいて GFP 陽性神経は過活動していると考えられる。GFP 陽性の神経細胞や神経線維に沿ってミクログリアが発現していることから、過活動神経からの何らかの刺激（液性因子等）がミクログリアの増殖活性化をもたらしていると考えられる。さらに活性化したミクログリアによる炎症応答が慢性疼痛につながっていると考えられる。

本研究は、線維筋痛症における病的疼痛の神経機構の一端を明らかにし、重要な知見を提供した。

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。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第	号	氏 名	若月 康次
試験担当者	主査 宮田 卓樹		副査 <sub>1</sub> 山中 宏二	
	副査 <sub>2</sub> 久場 博司		指導教員 桐生 寿美子	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. ストレスによって障害される脊椎の髄節について</li><li>2. 線維筋痛症におけるモデル動物とヒトでの相違について</li><li>3. モデル動物の脳内ミクログリアとGFPの発現について</li></ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、機能組織学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				

## 学力審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第 号	氏 名	若月 康次
試験担当者	主査 宮田 卓樹	副査 <sub>1</sub> 山中 宏二	
	副査 <sub>2</sub> 久場 博司	指導教員 桐生 寿美子	
(学力審査の結果の要旨)			
<p>名古屋大学学位規程第10条第3項に基づく学力審査を実施した結果、大学院医学系研究科博士課程を修了したものと同等以上の学力を有するものと学位審査委員合議の上判定した。</p>			