

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 佐世 暁

論 文 題 目

GPR34 in spinal microglia exacerbates neuropathic pain in mice

(脊髄後角のミクログリアにおける GPR34 はマウスにおいて神経障害性疼痛を増大させる)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

勝野 雅央 

名古屋大学教授

委員

山中 宏二 

名古屋大学教授

委員

平 田 仁 

名古屋大学教授

指導教授

日比 英晴 

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回、第4腰神経を損傷した神経障害性疼痛モデルマウスを作製し、ミクログリアに発現する G-protein coupled receptor 34 (GPR34) の機能を解析した。神経損傷後7日目をピークに脊髄後角で GPR34 の発現が上昇しており、組織学的検討では GPR34 がミクログリア特異的に発現していた。しかし、ミクログリアの組織学的検討では WT と GPR34KO マウス間で表面積、体積、突起の長さ、いずれにおいても有意な差はなかった。一方、脊髄後角で炎症性サイトカインの発現が GPR34KO マウスで低下しており、GPR34KO マウスでは疼痛が軽減されていた。また、神経損傷後の脊髄後角において内因性リガンドである Lysophosphatidyl serine (LysoPS) の含有量が増加傾向であった。これらの結果、GPR34 を介したシグナルの抑制は、神経障害性疼痛の治療に有効であることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. GPR34 が発現上昇している細胞に肥満細胞と CD169 陽性マクロファージが報告されている。肥満細胞は内部にあるヒスタミンをはじめとしたケミカルメディエーターを有しアレルギー反応を惹起し、CD169 陽性マクロファージは腸上皮損傷に応答して CCL8 を産生し単球を動員することで炎症を促進する。これらの細胞が脊髄髄膜周囲に存在することが確認された。本研究では脊髄後角に焦点をあてミクログリアに発現する GPR34 と疼痛の関連を解明した。今後、GPR34 の発現上昇のある他の細胞による疼痛発症メカニズムの解明が期待される。
2. 神経障害性疼痛の治療の標的としてミクログリアが注目されている。近年、ATP 受容体の P2X4 選択的拮抗薬が新規に開発され、マウスモデルへの投与で神経障害性疼痛の減弱が報告された。他のミクログリアやマクロファージ標的分子も動物モデルで有効性を示しており、それらの細胞を活性化する受容体群は疼痛治療の標的となることを示している。本研究は、ATP などの疼痛惹起分子とは異なる脂質メディエーターである LysoPS の受容体である GPR34 に着目して、神経障害性疼痛の発生メカニズムの一部を解明した。
3. 本研究では脊髄後角に焦点をあて解析したが、神経障害性疼痛モデルのミクログリアの活性化は、脊髄に加えて腹側被蓋野や海馬においても報告されている。これらの部位のミクログリア活性化と GPR34 の機能に関する報告はなく、今後の研究課題となる。

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。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	佐世 暁
試験担当者	主査	勝野 雅央	副査 ₁	山中 宏二
	副査 ₂	平田 くに	指導教授	日比 英晴
(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">1. GPR34による疼痛発症のミクログリア以外の細胞の関与について2. ミクログリアに発現する他の受容体と本研究との位置づけについて3. 神経障害性疼痛モデルにおける中枢のミクログリア活性化について <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、顎顔面外科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>				