

## 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 松原 崇紀

論 文 題 目


Thin-fibre receptors expressing acid-sensing ion channel 3 contribute to muscular mechanical hypersensitivity after exercise

(酸感受性イオンチャネル 3 を発現する細径線維受容器は運動後の筋機械痛覚過敏に寄与する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

竹本 さやか 


名古屋大学教授

委員

久場 博司 

名古屋大学教授

委員

木下 博資 

名古屋大学教授

指導教授

山中 章弘 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2



今回、伸張性収縮 (LC) による遅発性筋痛 (DOMS) モデルラットを作成し、DOMS 発症における筋 A $\delta$  線維の関与と、DOMS の機械痛覚過敏に筋 C 線維や筋 A $\delta$  線維に発現する酸感受性イオンチャネル 3 (ASIC3) の関与を確かめた。電気生理学的検討の結果、DOMS モデルラットの筋 A $\delta$  線維は機械刺激に対する反応閾値が顕著に低下し、放電頻度が顕著に増加していた。また、LC 負荷により増大した筋 C 線維および筋 A $\delta$  線維の機械刺激に対する感受性は選択的 ASIC3 阻害薬 (APETx2) の筋内投与により減弱した。加えて、行動薬理的検討において、APETx2 の筋内投与は LC 負荷によって低下した機械逃避閾値を有意に上昇させた。この結果、DOMS の機械痛覚過敏には、筋 C 線維に加え、筋 A $\delta$  線維の機械感作が関与することがわかった。また、その分子機構として双方の細径線維受容器終末に発現する ASIC3 の関与が示唆された。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. これまでの DOMS 研究では、LC によって筋細胞・筋衛星細胞より放出された神経成長因子 (NGF) が神経線維受容器終末の感受性を増大させることが報告されている。ASIC3 は NGF の高親和性受容体である TrkA と共発現していることから、NGF の下流で ASIC3 が活性化され DOMS に関与している可能性がある。
2. 本研究においては ASIC3 が筋 C 線維および筋 A $\delta$  線維に発現しているとの免疫組織化学的検討は行っていない。しかしながら、電気生理学的検討の結果から、記録した神経線維の約 7 割に ASIC3 が発現していると考えられる。ASIC3 は後根神経節の一部の細胞 (有髄線維または無髄線維の軸索を有する細胞) に発現していることが報告されており、本結果はこれに矛盾しない。
3. ASIC3 ノックアウトマウスは機械刺激に対する疼痛行動に変化がないことから、ASIC3 は正常時の侵害性機械刺激に応答しないと考えられている。一方で、本研究を含む特定の病態下では ASIC3 は機械痛覚過敏に関与していることが報告されている。従って、ASIC3 は生理学的状態では H<sup>+</sup>センサーとして、痛覚過敏状態では機械センサーとして機能する可能性がある。
4. LC により筋組織内で H<sup>+</sup>濃度が上昇するため、ASIC3 は LC 中に活性化されると考えられる。しかしながら、DOMS の強度が最も強くなる LC1~2 日後には筋組織内の H<sup>+</sup>濃度は正常に戻っているため、ASIC3 がどのように活性化されるかは不明である。LC 時に ASIC3 がリン酸化されるなどにより、DOMS において ASIC3 の活性調節機構が変化している可能性がある。

本研究は、DOMS の治療や予防法確立に繋がる末梢神経・分子機構に関する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  | ※ 甲 第 | 号      | 氏 名   | 松原 崇紀      |
|---|-------|--------|---|------------|
| 試験担当者   | 主査    | 竹本 さやか |  | 副査: 久場 博司  |
|   | 副査:   | 木山 博資  |  | 指導教授 山中 章弘 |
| (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. これまでに報告されているDOMSの発症メカニズムとの関連について</li> <li>2. DRGにおけるASIC3の発現について</li> <li>3. ASIC3の機械刺激に対する感受性について</li> <li>4. ASIC3の上流について</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、神経性調節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> |       |        |   |            |