

The effect of exercise frequency on neuropathic pain and pain-related cellular reactions in the spinal cord and midbrain in a rat sciatic nerve injury model

著者	角園 恵
ファイル(説明)	博士論文全文 最終試験結果の要旨 論文審査の要旨
別言語のタイトル	運動頻度がラット坐骨神経損傷後の神経因性疼痛と脊髄や中脳における疼痛関連細胞内反応に及ぼす影響
学位授与番号	17701甲保研第12号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10232/00030078">http://hdl.handle.net/10232/00030078</a>

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	保研 第 号	氏 名	角園 恵
審査委員	主 査	樋口 逸郎	
	副 査	新地 洋之	副 査 沖 利通
	副 査	田平 隆行	副 査 大渡 昭彦

**The effect of exercise frequency on neuropathic pain and pain-related cellular reactions in the spinal cord and midbrain in rat a sciatic nerve injury model**

(運動頻度がラット坐骨神経損傷後の神経因性疼痛と脊髄や中脳における疼痛関連細胞内反応に及ぼす影響)

主査及び副査の5名は、平成30年2月5日9時30分から10時00分にかけて、学位請求者 角園 恵 に対し、論文の内容について質疑応答を行うと共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

【質問1】CCI後パフォーマンスについての変化はあったのか。

【回答】損傷側後肢は疼痛のため、歩行時や走行時に足趾接地への逃避反応が見られますが、運動群は疼痛軽減とともに損傷前の歩容まで回復していました。

【質問2】なぜ、Von Fray testを選択したのか。また、どの線維の刺激になるのか。

【回答】Von Frey testは、機能的刺激であり、痛覚過敏やアロディニアの評価として用いる評価です。刺激線維としてはC線維の刺激になると考え、Von Frey Testを用いました。先行研究によって内因性オピオイドが機能的痛覚過敏を軽減させ、外因性オピオイドは温痛覚過敏に作用したという報告も参考にしました。

【質問3】週5回と週3回の基準は先行研究からなのか。また、週5回と週3回の運動量は同じなのか。

【回答】Staggらの先行研究を参考に週5回と週3回の運動介入を設定しました。一日の運動量としては20m/minの30minで介入しているので運動量は同じです。

【質問4】研究の新規性は何か。得られた結果で何がわかったのか。

【回答】神経因性疼痛のメカニズムは未だ不明瞭な点が多い、今回、我々は脊髄後角と中脳における神経因性疼痛緩和、および複数の細胞内応答に対する影響を明らかにしており、運動による疼痛緩和のメカニズム解明の一つとなり得るものであり、新規性のあるものだと考えます。今回の結果より、臨床で理学療法介入する際には回復過程を考慮したうえで、運動によって回復を促進させることが重要であると考えます。

【質問5】HighとLowの定義は何か。今回設定に問題はないのか。

【回答】予備実験として、週1回の運動介入も実施しましたが、3回と1回では差が認められませんでした。よって、今回は週5回をHigh、週3回をLowと定義しました。先行研究も参考にしましたが、臨床転用する場合に最も外来で運動介入の可能性のある回数を選択しました。今回の設定には問題はないと考えます。

【質問6】今後の臨床応用はあるのか。

【回答】痛みの指標として臨床で使用できる血液検査の項目としてBDNEや $\beta$ -endorphinが可能です。そのデータと比較しながら運動介入の効果判定に使用できるのではないかと考えます。臨床転用するにはまだ、神経因性疼痛のメカニズムについて解析をしていく必要があります。

- 【質問7】 痛みのメカニズムで人ではI、II、V層だと思うが、ラットはI、IIなのか。なぜV層を調べなかったのか。
- 【回答】 痛みを受容する繊維のA $\delta$ 繊維とC線維がI層とII層に集中しています。また、 $\mu$ -オピオイドの染色でI層とII層に特異的に染色されていました。そして、 $\mu$ -オピオイドは $\beta$ -endorphinと親和性が高く、脳と脊髄と同時に観察する指標として使用できると考え、I層とII層に限定しました。先行研究も参考にしています。
- 【質問8】 統計の二元配置分散分析に交互性があり有意差があるとはどういうことなのか。何で補正したのか。
- 【回答】 二元配置分散分析は50%疼痛反応閾値を算出するのに使用し、継時的に観察していく中で個体数が減少していきます。そのためBonferroniで補正を行いました。交互性があるとは、それぞれの群間に時間経過とともにグラフに変化があるということで、有意差があるとは、ある時点で疼痛の回復に群間で差があるということを示します。
- 【質問9】  $\mu$ -オピオイドと $\beta$ -endorphinをみたということだが、ダイノルフィンに関係ないのか。
- 【回答】 最近の研究では、内因性オピオイドとして $\beta$ -endorphinが多く報告されています。ダイノルフィンも疼痛に関係する受容体の一つと関連しています。しかし今回は、疼痛と関連が一番強い、 $\mu$ -オピオイドについて着目し、親和性の強い $\beta$ -endorphinを選択しました。
- 【質問10】 相関を取る前に正規性の検定を行ったのか。何を使ったのか。
- 【回答】 正規性の検定を実施しています。Shapiro-Wilkを使用しました。正規性ありという結果であったので、パラメトリック検定のPearsonの順位相関係数で相関関係を求めました。
- 【質問11】 多重比較には何を用了のか。
- 【回答】 50%疼痛反応閾値は二元配置分散分析を使用し、その後の多重比較としてBonferroniを使用しました。各抗体の定量結果ではCC1後1週では群内の比較としてT検定を実施しました。その他は一元配置分散分析を実施し、多重比較として、Tukeyを使用しました。
- 【質問12】 5週を選んだ理由はどうか。また、疼痛の回復の過程はNo-Ex群と違いはあるのか。
- 【回答】 先行研究で5週間運動介入を実施しているものが多く参考にしました。疼痛の回復過程に違いはありませんが、No-Ex群は疼痛軽減と増悪を繰り返し、今回の実験では完全に回復はしていません。
- 【質問13】 血中因子の測定は行わなかったのか。
- 【回答】 本研究においては免疫染色での変化のみ実施しました。臨床転用する際には、指標として血中因子の観察が必要であるため、動物モデルにおいて血中因子の観察を追加し、あわせて検討していく必要があります。
- 【質問14】 発症前運動を行うと痛みは減少するのか。
- 【回答】 先行研究によって神経因性疼痛に対して発症前の運動を行ったものがありましたが、発症前運動は神経因性疼痛に対して効果を示さないというものでした。まだ報告も少ないのが現状ですので実施することに意義はあると考えます。
- 【質問15】 低頻度は内因性オピオイドに有意差はなかったが痛みは回復している。他の系が関与しているのか。
- 【回答】 低頻度では内因性オピオイドで有意差を示しませんでした。増加は示しているので関与している可能性は考えられますが疼痛のメカニズムに関して、他の経路は確かに存在します。そのため、今後、他の経路から運動療法の疼痛緩和とそのメカニズムにて検討する必要があると考えます。

以上の結果から、5名の審査委員は本人が大学院博士課程修了者としての学力と識見を十分に具備しているものと判断し、博士（保健学）の学位を与えるに足る資格をもつものと認めた。