

## 論文審査の要旨

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00分から9時30分にかけて、学位請求者 角園 恵 に論文発表を行わせ、論文審査を実施した。その発表要旨と審査結果は以下のとおりであった。

**【はじめに】**神経因性疼痛は、圧迫性神経傷害によって引き起こされる慢性疼痛状態であり、自発痛、痛覚過敏、アロディニアなどの症状を呈する。運動療法は、神経因性疼痛を緩和することができることが動物実験や人における研究で報告されているが、運動による疼痛緩和効果、そのメカニズムを検証したという報告が少ないのが現状である。今回、運動頻度に着目して、坐骨神経損傷による絞扼性神経損傷 (CCI) モデルラットを用いて、運動頻度が疼痛緩和効果や中枢神経系における疼痛緩和メカニズムに及ぼす影響を調べた。

**【対象と方法】**8週齢の雄性SDラット74匹を対象とした。CCI作製後運動群、非運動群に無作為に分類した。さらに、無処置の正常群を対照として用いた。運動群は週5回の運動を行う高頻度運動群と週3回の運動を行う低頻度運動群に分けた。運動介入は、20m/分の速度で30分、5週間のトレッドミル走行を行った。疼痛反応評価はVon Frey testを使用し、50%疼痛反応閾値を算出した。脊髄後角におけるミクログリアおよびアストロサイトの活性化、BDNFの発現、 $\mu$ -オピオイド受容体の発現、中脳水道灰白質における内因性オピオイドの発現を免疫組織化学的に調べた。さらに下行性疼痛抑制系であるオピオイドシステムの検証を行うために運動により疼痛閾値の緩和されたラットに対して、オピオイド受容体アンタゴニストであるナロキソンを腹腔内に注射し、疼痛反応を評価した。

**【結果】**運動群は、脊髄後角におけるグリア細胞の活性化、BDNF発現、内因性オピオイドの発現量を調節することによって神経因性疼痛の緩和を促進した。疼痛緩和効果に運動頻度による違いは認められなかったが、5週後の高頻度運動群と正常群を比較すると高頻度運動群で脊髄後角におけるBDNFの発現量が有意に低下し、内因性オピオイドの発現量は有意に増加していた。運動により緩和された神経因性疼痛は、ナロキシンの投与によって再誘発が確認された。

**【考察】**経時的な運動介入は、疼痛緩和効果を認め、そのメカニズムには脊髄におけるグリア細胞の活性化の抑制、BDNFの発現抑制、内因性オピオイドの増加が関与していることを示した。運動頻度による疼痛緩和効果に違いは認められなかったが、いくつかの疼痛に関連した細胞内活性物質の発現量に影響を及ぼすことが示唆された。また、運動による疼痛緩和効果は時期により異なり、定期的な運動介入は疼痛の回復を促進する効果が期待できることが示唆された。

**【審査結果】**本研究は神経因性疼痛に対する運動療法の効果とその分子メカニズムについて、動物モデルを用いて検証し、運動療法による疼痛緩和と脊髄後角におけるグリア細胞の活性化抑制、神経栄養因子の発現、下行性疼痛抑制との関係を明確にすると共に、運動頻度が細胞内発現物質に影響を及ぼす可能性を初めて報告した。従って、5名の審査委員は本論文が博士（保健学）の学位論文として十分な価値を有するものであると判定した。