




論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者 藤原 優香	
論文担当者	主 査 戴 毅 
	副 査 都 築 建 二 
	副 査 北 岡 心 保 
学位論文名	Optogenetic inhibition of spinal inhibitory neurons facilitates mechanical
	responses of spinal wide dynamic range neurons and causes mechanical
	hypersensitivity (光遺伝学による脊髄抑制性ニューロンの抑制は
	WDR ニューロンの機械応答を増強し機械過敏性を引き起こす)
論文審査の結果の要旨	
<p>神経障害性疼痛は体性感覚神経系の病変や疾患によって引き起こされる疼痛であり、患者の QOL を低下させ治療に難渋することが多い。脊髄における抑制性シナプス伝達の低下は、神経障害性疼痛の典型的な症状である触覚誘発性疼痛（アロディニア）の発症に寄与すると考えられているが、脊髄の抑制性ニューロンによる神経活動の制御機構の詳細や、感覚伝達調節の詳細なメカニズムについては十分には解明されていない。</p> <p>そこで学位申請者は、光遺伝学的実験ツールを利用して、Vgat-Cre マウスに Cre 依存的な AAV-eNpHR を処置することで Vgat-eNpHR マウスを作出し、光刺激により脊髄の抑制性介在ニューロンを一時的に抑制（脱抑制）した状態における感覚応答の変調を解析する新しい実験方法を確立した。また、光刺激による脱抑制により誘発される異常な疼痛応答を神経障害疼痛治療薬であるミロガバリンベシル酸塩が抑制できるかを検討した。その結果、光遺伝学的脱抑制が WDR ニューロンの機械的応答を増大し、神経障害性疼痛様の機械的アロディニアを引き起こすことを示唆した。また、神経障害性疼痛治療薬であるミロガバリンベシル酸塩の投与により、赤色光照射による WDR ニューロンの異常な発火反応と機械的過敏症が緩和された。光遺伝学を用いた本研究は、神経障害性疼痛の新しい治療法の開発に役立つと考えられる。</p> <p>本研究は、脊髄後角における抑制性介在ニューロンを光遺伝学的に制御し、神経障害性疼痛のアロディニア病態を再現することに成功し、さらにこの実験系を利用した薬剤評価の可能性が示された。今後の疼痛研究に新しい研究手法を提示した貴重な成果であり、学位論文に十分に値すると評価する。</p>	