

学 位 論 文 要 旨

研究題目

COX2 expression plays a role in spinal cord injury-induced neuropathic pain

(COX2 発現は脊髄損傷誘発神経障害性疼痛に関与する)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻

高次神経制御系

整形外科学 (指導教授 橘俊哉)

氏 名

都井 政和

脊髄損傷患者において損傷後、運動機能の低下に加え神経障害性疼痛 (Neuropathic pain: NeP) が生じる。これらは QOL の低下を招くため、NeP の発痛メカニズムを解明することは重要である。当教室では末梢神経損傷モデルラットにおいて、脊髄血管内皮細胞に COX2 が発現することを報告しており、COX2 の関与と COX2 阻害剤の潜在的な役割を示した。しかし、脊髄損傷 (Spinal cord injury; SCI) 後の神経障害性疼痛における COX2 の発現と機能的役割は依然不明のままである。本研究の目的は、ラットを用いて胸椎脊髄損傷後の下位レベル (腰髄) において COX1 および COX2 の mRNA 発現に影響を与えるかを調査することである。また、その挙動に対する COX2 阻害剤の効果を調査することである。雄の SD ラットを使用し 3 種混合麻酔下に T10 椎弓切除を行い、同部位に Infinite Horizon インパクトを用いて SCI ラットモデルを作成した。麻酔には 3 種混合麻酔を使用し、椎弓切除のみを行ったラットを sham とした。SCI 後 3, 5, 7, 14, 28 日目のそれぞれのタイムポイントで L4-5 レベルの腰髄を採取して、RT-PCR にて COX2, COX1 を定量化し、また同タイムポイントで In Situ Hybridization Histochemistry (ISHH) にて COX2 の発現や発現部位、発現時間を調べた。さらに COX2 発現を多く認めた SCI 後 5, 7 日目に免疫染色 (Immunohistochemistry; IHC) と ISHH の二重染色をし、COX2 発現部位を詳細に調べた。また SCI 後 5, 6 日目に生理食塩水と COX2 阻害薬 (50 μ g/day) をくも膜下腔にそれぞれ単回投与し、その 2 群を Von Frey Test を用いて行動を比較検討した。RT-PCR では COX2 は SCI 後 5, 7 日目に有意に増加していたが、COX1 に関しては損傷後から有意な差は認めなかった。COX2 を標的とした ISHH では、SCI 後 5, 7 日目で脊髄血管内皮細胞での COX2 の明らかな発現を認めた。14, 28 日目では COX2 発現はほとんど消失していた。行動実験は、COX2 阻害薬投与後 2 日目から生理食塩水投与群と比較し有意に疼痛の改善を認めており、SCI 後 14 日目まで改善するも 21 日目以降は有意な差は認めなかった。本研究では、COX2 は脊髄損傷後の脊髄血管内皮細胞で増加しており、そしてその脊髄損傷モデルにおいて COX2 阻害薬にて疼痛が一時的に改善していた。血管内皮細胞への COX2 の誘導と機械的過敏症に対するその阻害剤の効果に関する本研究の知見は、血管内皮細胞由来の COX2 が脊髄損傷の急性期における神経障害性疼痛の治療における焦点の 1 つであることを示唆している。