

氏名	寺島 早人
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	第 7 4 4 号
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	令和6年2月19日
論文題目	脊髄抑制性介在ニューロンにおける <b>Extracellular Signal-Regulated Kinase 2(Erk2)</b> のマウス慢性疼痛モデルに対する役割に関する研究
審査担当専門委員	(主査) 東京医科大学教授 杉原 泉 歯科大学 順天堂大学教授 小西 清貴 東京医科大学教授 高橋 英彦 歯科大学

### 審査の結果の要旨

神経障害性疼痛とは神経障害後にアロディニアや痛覚過敏が発生する現象で臨床的な重要性が高い。マウスでの坐骨神経結紮によって神経障害性疼痛の動物モデルを作出することができる。先行研究により、中枢神経における細胞外シグナル調整キナーゼ 2 (**Erk2**)の神経障害性疼痛発症への関与が示されていた。本研究は、**Cre-Loxp** システムを利用して抑制性ニューロン特異的に **Erk2** 遺伝子をノックアウトしたマウス (**Erk2CKO(GAD67)**マウス)において、坐骨神経結紮モデルでのアロディニアと痛覚過敏の程度を調べることで、神経障害性疼痛発症における脊髄用句生成介在ニューロンにおける **Erk2** の関与を解析した。

**Erk2CKO(GAD67)**マウスにおいて、脊髄後角にて抑制性ニューロンに特異的な **Erk2** の発現欠損を免疫染色により確認したのち、坐骨神経結紮モデルを作出し、行動実験により痛覚異常を計測し、免疫染色によりリン酸化 **Erk** の発現を観察した。行動実験では、**Erk2CKO(GAD67)**マウスにおいて、アロディニアおよび痛覚過敏の有意な軽減が観察され、また、脊髄後角抑制性細胞でのリン酸化 **Erk** の発現は失われていた。以上の結果は、脊髄後角抑制性細胞での **Erk2** の神経障害性疼痛発症への関与を示唆するもので、脊髄以外での抑制性細胞の **Erk2** の関与を否定できないものの、神経障害性疼痛の発症メカニズムの理解を大きく発展させる成果である。

審査はインターネットを用いた同期型オンラインの通信環境の上で行われた。パワーポイントを用いたプレゼンテーションでは、研究内容が比較的分かりやすく紹介された。そ

の後の質疑応答においては、審査員より、研究の背景、特に坐骨神経結紮モデルの病態に関して、また、研究の論理的・技術的な部分や研究の限界に関して、様々な質問を行ったが、概ね、十分な回答が得られた。以上より、博士（医学）として合格と判定した。