

論文審査の結果の要旨

氏名：尾 辻 盛

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Sex difference in the prolongation of mechanical allodynia by skin re-incision in adult rats with neonatal skin incision

（新生児期に皮膚切開を受けた成体ラットの再切開による機械アロディニア長期化メカニズムの性差）

審査委員：（主 査） 教授 小 林 真 之

（副 査） 教授 白 川 哲 夫

教授 浅 野 正 岳

教授 篠 田 雅 路

幼少期にケガや手術を経験した場合、成人期に被る外傷により痛みが長期化することが知られており、中枢神経系において種々の変化が生じることが動物実験によって明らかにされている。これまでに、新生児期に口髭部を切開されたラットに対して、成体期に同部位に切開を加えた際に生じる機械アロディニアの長期化に三叉神経脊髄路核尾側亜核 (Vc) のミクログリアが活性化することが関与することが明らかにされている。一方で、Vcにおけるミクログリアの変化は雄を用いているため、雌における成体期再切開後に生じる機械アロディニアの長期化に関するメカニズムは不明である。そこで本研究では、ミクログリア活性化阻害薬である minocycline および peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) アゴニストである pioglitazone を用いて、新生児期に皮膚切開を加えたラットに対して、成体期に再度切開を加えた際に生じる機械アロディニアの長期化について雌雄を比較した。さらに、その発症メカニズムを検討した。

実験には雌雄の Sprague-Dawley ラットを用い、生後4日目（新生児期）に口髭部皮膚を切開し、生後7週目（成体期）にも同部位を切開した。口髭部に von Frey フィラメントによる機械刺激を与えた際の head withdrawal threshold (HWT) を測定した。また、免疫組織化学的手法を用いて Vc におけるミクログリア数および PPAR γ 陽性細胞数を計測した。Minocycline および pioglitazone を大槽内に持続投与し、HWT の変化を解析した。Pioglitazone 投与後の Vc における PPAR γ 陽性細胞数を計測し、heme oxygenase 1 (HO-1) および NMDA 受容体 NR1 サブユニットの発現量をウエスタンブロット法により解析した。さらに雌に対しては、活性酸素除去薬である *N*-tert-butyl- α -phenylnitron (PBN) を腹腔内投与し、HWT の変化を解析した。

その結果、以下に示す知見を得た。

1. 成体期再切開後の HWT の低下期間および Vc におけるミクログリア数の増加は、雌雄で同程度であったが、minocycline 投与による抑制効果は雄でのみ認められた。
2. 雌における成体期再切開後の HWT の低下は、pioglitazone 投与により抑制された。
3. PPAR γ は Vc においてニューロンに発現しており、PPAR γ 陽性ニューロン数の減少は雌でのみ認められた。
4. Pioglitazone 投与による Vc での PPAR γ 陽性ニューロン数の増加、HO-1 の発現量増加および NR1 サブユニットの発現量減少は、雌でのみ観察された。
5. 雌に対する PBN の投与は、HWT を 30 分後に上昇させた。

以上の結果より、新生児期皮膚切開による成体期再切開後の機械アロディニアの長期化には、雄ではミクログリア数の増加、雌では PPAR γ 陽性ニューロン数の低下が関与することが示唆された。この成果は、小児歯科学ならびに関連する神経科学分野に寄与するもの大きいと考えられた。

よって本論文は、博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

令和5年3月9日