

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙 第 1250 号	氏 名	吉 山 勇 樹
論文審査担当者	主 査 高 橋 淳 副 査 関 島 良 樹・福 島 菜 奈 恵・山 崎 光 章		

(論文審査の結果の要旨)

術後痛において、皮膚切開よりも筋肉切開が痛覚過敏の重要な因子であることが示されている。また、筋肉と神経の局所的な炎症が、慢性化する術後痛の原因の1つである可能性も示された。筋肉の強い損傷とその後の炎症は、皮膚の創治癒後も持続する可能性があり、術後痛の慢性化をもたらしているかもしれない。そこで吉山は、重度の筋損傷が長期にわたる局所炎症を引き起こすのか、さらに足底切開治癒後の皮膚の痛みを遷延させるかどうか調査した。

凍結による足底筋損傷モデル (M 群) を、これまでの足底筋切開モデル (P 群) と比較検討することを目的とした。行動学的解析 (自発痛関連行動の観察、機械性および熱性痛覚過敏の計測)、浮腫・炎症の評価 (湿乾重量比、HE 染色、フローサイトメトリー)、脊髄免疫組織学的分析 (脊髄後角の c-Fos 陽性細胞および活性化ミクログリア) をおこなった。

その結果、吉山は以下の成績を得た。

- 1) 自発痛関連行動は、術後 3~7 日目において、M 群の方が P 群よりも有意に多かった
- 2) 機械性痛覚過敏は、術後 5~8 日目において、M 群の方が P 群よりも有意に強かった
- 3) 熱性痛覚過敏は、M 群と P 群の群間差がなかった
- 4) 足底筋の湿乾重量比は、術後 4 日目において M 群で P 群より大きく、その浮腫は M 群でのみ術後 7 日目まで遷延した
- 5) HE 染色では、術後 4 日目において、M 群の方が P 群よりも足底筋へ浸潤する炎症細胞数が有意に多かったが、7 日目になると、M 群の浸潤細胞数は大幅に減少し、両群間に有意差はなかった
- 6) フローサイトメトリーの分析では、術後 4 日目の骨髄系細胞および非骨髄系細胞の数は M 群の方が P 群よりも多かったが、7 日目では骨髄系細胞と非骨髄系細胞の数が減少し、両群間に有意差はなかった
- 7) 脊髄後角における c-Fos 陽性ニューロンの数は、術後 6 時間および 24 時間いずれにおいても両群間に差はみられなかった
- 8) 脊髄後角における Iba-1 の発現は、M 群では P 群よりも、術後 4 日目ならびに 7 日目のいずれにおいても Iba-1 の発現が有意に増加し、術後 7 日目までミクログリアの活性化がみられた

以上より、M 群の持続的な痛み行動は、筋損傷後の炎症の持続だけでは説明できないことが明らかとなった。一方で脊髄での Iba-1 の発現は、M 群の方が P 群よりも有意に強く長く増加しており、自発痛関連行動および機械性痛覚過敏の推移と一致した。このことから、筋損傷後の持続的な痛みは、損傷部位の炎症の遷延ではなく、脊髄におけるミクログリアの活性化に起因することが示唆された。筋損傷による局所の強い炎症が末梢神経の障害をもたらし、そこから分泌された炎症性メディエーターが末梢性感作を招き、脊髄神経の興奮性シナプス伝達が亢進し続けた結果、ミクログリアの活性化が長期化したと考えられた。この知見は、術後痛の新たな治療戦略のターゲットとなりうる。

したがって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。