

論文審査の結果の要旨

報告番号	<input checked="" type="radio"/> 甲口 甲口保 <input type="radio"/> 乙口 乙口保 <input type="radio"/> 口修	第 473 号	氏名	Dalanon Junhel Casinillo
審査委員	主査 吉村 弘 副査 馬場 麻人 副査 石丸 直澄			

題目

Pain sensitivity increases with sleep disturbance under predictable chronic mild stress in mice (軽度な慢性ストレスはマウスの睡眠を障害し疼痛感受性を増大させる)

要旨

慢性ストレスの生体に対する長期的な影響が明らかにされつつある。一方で、痛みと睡眠状態は相互に関係し、痛みは睡眠状態に影響を及ぼし、睡眠の質の低下は疼痛閾値を下げ、痛みを増強させる。長期的なストレスは、痛みや睡眠に影響を与える可能性があるものの、ストレスを介した痛みと睡眠の関連性は未だ明らかではない。げっ歯類における慢性ストレスの影響は、慢性軽度ストレス (Chronic mild stress: CMS) モデルを通じて広く解析されている。ほとんどの CMS 研究は予測不可能な CMS (Unpredictable CMS: UCMS) モデルを用いているが、ストレスによる痛みと睡眠構造に対する影響については不明な点が多い。さらに、侵害受容性疼痛と睡眠の問題を検討するために、予測可能な CMS (PCMS) モデルを利用する研究は行われていない。本研究の目的は、痛みの感受性と PCMS の効果を検討し、ストレスを介した痛みと睡眠の関連性を評価することである。

8週齢のオスの C57BL6/Jマウスを実験で使用した。頭蓋脳波計および筋電計により睡眠状態を記録した。遠隔測定装置の腹腔内移植によって、自発運動および体温を記録した。対照、メッシュワイヤー (Mesh wire: MW) または MW 下に水 (Water: W) などの条件で 21 日間マウスを飼育した。痛みの閾値はテールクリップ、テールイマージョン、ホットプレートおよび口腔顔面痛評価装置を用いて計測した。定量 Reverse transcriptase-polymerase chain reaction により、中枢神経と末梢神経節での Tumor necrosis factor- α (TNF- α) と Interleukin (IL)-6 の遺伝子発現レベルを、Enzyme-linked immune-sorbent assay により血漿中のコルチコステロンレベルを計測した。

コントロールと比較すると、PCMS の 21 日目に MW および W グループで覚醒の増加を示した。併せて、MW および W グループのノンレム睡眠量はコントロールと比較して有意に減少した。全身の痛みならびに口腔顔面痛も PCMS の 21 日目に増強され、視床・視床下部・脊髄神経節での TNF- α と IL-6 の発現あるいは血漿コルチコステロンレベルも PCMS グループで上昇した。

以上の結果から、予測可能なストレスへの慢性的な暴露は睡眠障害や疼痛感覚の異常につながる可能性があることを示唆している。