

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲口 甲口保 乙口 乙口保 口修	第 474号	氏名	Liu Yao
審査委員	主査 藤猪 英樹 副査 馬場 麻人 副査 工藤 保誠			

題目

Low-Intensity Pulsed Ultrasound Ameliorates Neuropathic Pain Induced by Partial Sciatic Nerve Ligation Via Regulating Macrophage Polarization

(低出力超音波パルスは坐骨神経部分結紮によって引き起こされる神経障害性疼痛をマクロファージ極性制御を介して改善する)

要旨

中枢および末梢神経の損傷は神経障害性疼痛を誘発する。神経損傷によって活性化した炎症性細胞と神経膠細胞（シュワン細胞、衛星グリア細胞、ミクログリア、アストロサイトなど）は炎症性サイトカインやケモカインを産生し、神経炎症の遷延化を引き起こす。神経障害性疼痛では、炎症環境下で神経細胞の侵害性受容器が活性化し、疼痛閾値が低下することで制御不能な痛覚過敏が発症する。本論文では、マウス坐骨神経結紮モデルにおける神経障害性疼痛に対する低強度パルス超音波（LIPUS）の除痛効果とその治療機序を解析した。

全身麻酔下で、7～11週齢ICR系雄マウスの右坐骨神経を露出し、神経束の直径約1/3～1/2を絹糸で結紮した。その後、結紮部にLIPUSを20分間、7日間、30および60mW/cm<sup>2</sup>の強度にて連続照射した。結紮後3日目と7日目に、フォンフレイテストにて下肢の痛覚閾値を測定した。7日目に結紮部位1cmの坐骨神経およびL3～4の脊髄を摘出し、組織解析と遺伝子発現解析を実施した。非結紮側坐骨神経を未処理群（Sham群）として用いた。

結紮3日後、LIPUS処理群と非処理群の痛覚閾値は同程度に低下した。結紮7日後、30mW/cm<sup>2</sup>および60mW/cm<sup>2</sup>LIPUS処理群では非処理群と比較して痛覚閾値が有意に改善した。LIPUS処理群の坐骨神経では、炎症性サイトカインの遺伝子発現が低下し、抗炎症性M2マクロファージのマーカー遺伝子発現およびM2細胞数が増加した。さらに、LIPUS治療は脊髄における炎症性ミクログリアマーカーの発現を抑制した。これらの解析結果から、神経障害性疼痛において、LIPUS治療が神経炎症反応を抑制し、疼痛閾値を改善することが示唆された。