

Possible involvement of locus coeruleus-noradrenergic neurons in pain-related sleep disorders

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2014-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 洪, 景都 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001572

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1509 号

Analysis of sleep disorders under pain using optogenetic tool : Effect of activation of locus coeruleus nucleus-noradrenergic neuron

(光遺伝学的手法を用いた疼痛下における睡眠障害のメカニズム解析：青斑核ーノルアドレナリン神経の活性化による影響)

洪 景都 (こう けいと)

博士 (医学)

論文内容の要旨

慢性疼痛患者は、その痛みのために睡眠障害に陥ることが多い。しかし、疼痛下におけるこれらの神経系の機能変化や睡眠・覚醒に与える影響は不明な点が多い。光遺伝学とは、神経回路機能を解明するために光学と遺伝学を融合した新しい研究領域である。本研究では、神経障害性疼痛下における青斑核でのノルアドレナリントランスポーターの時間変動を検討した。また、ノルアドレナリン神経の睡眠・覚醒における機能を検討するため、光遺伝学的手法を用いて行動解析を行った。

まず、神経障害性疼痛モデルマウスにおける睡眠・覚醒リズムを脳波および筋電図を用いて検討した。その結果、神経障害性疼痛モデルマウスにおいて睡眠障害が引き起こされていることが明らかとなった。続いて、逆行性軸索輸送マーカーである fluoro-gold を睡眠・覚醒リズムに関与していると言われている前頭前皮質に微量投与し、青斑核において蛍光を確認した。次に、この青斑核におけるノルアドレナリントランスポーターの発現変動を real time RT-PCR 法を用いて検討した。その結果、2:00 において有意な増加が確認された。このことから神経起始核において、脱抑制を伴った神経活動の亢進が推測された。そこで、電気刺激により青斑核を刺激した際の、前頭前皮質におけるノルアドレナリン遊離量の変化を in vivo microdialysis 法を用いて検討した。その結果、非結紮群では遊離量の変化がおこらなかった条件下において、結紮群では遊離量の増加が確認された。

次に、神経活動の亢進が確認された青斑核-ノルアドレナリン神経を光遺伝学的手法により活性化した際の睡眠覚醒リズムの変動を検討した。まず、ノルアドレナリン神経特異的に ChR2 を発現させた。次にこのマウスの青斑核に光刺激を与えた際の前頭前皮質におけるノルアドレナリン遊離量の変化を in vivo microdialysis 法を用いて検討したところ、光刺激により刺激を加えなかった場合と比較して、有意なノルアドレナリン遊離量の増加が確認された。次に、睡眠覚醒リズムを検討したところ、光刺激により Wake ステージの増加、NREM ステージの減少が確認された。また、episode number に有意な変化はなく、mean duration において、Wake の持続時間の有意な増加、また、NREM 持続時間の有意な低下が確認された。このことから、ノルアドレナリン神経の活性化は覚醒の維持に深く関与する可能性が示唆された。また、神経障害性疼痛下におけるノルアドレナリン神経系の異常亢進は睡眠障害の原因になる可能性が示唆された。