

首藤 由江 氏 学位審査結果の要旨

主査：中邨 智之

副査：日下 博文、木下 利彦

神経障害性疼痛は難治性の疼痛であり、その発症機序解明は新規治療法開発に重要である。神経損傷時に後根神経節で高発現する神経ペプチド PACAP (pituitary adenylyl cyclase activating peptide) が神経障害性疼痛発症の鍵であることがこれまでに報告されてきたが、その発現調節機構についてはよくわかっていなかった。本研究では、神経障害性疼痛モデルマウスを用いて、PACAP の発現を抑制している転写抑制因子 REST のスプライシングアイソフォーム REST4 の発現が神経損傷により上昇すること、このスプライシングの変化をもたらす因子 nSR100 も同様に発現上昇していることを見出した。REST4 は REST の核内移行を阻害する働きがあり、REST4 または nSR100 を PC12 細胞に遺伝子導入すると PACAP の発現が上昇した。また PACAP 遺伝子上流にある主要な REST 結合部位をクロマチン免疫沈降法により見出した。本研究は、神経障害性疼痛発症の分子機序の一端を明らかにしたものであり、学位に値する。