

## 第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

### TSLP in DRG neurons causes the development of neuropathic pain through T cells

DRG ニューロンの TSLP は T 細胞を介して  
神経障害性疼痛の発症を引き起こす

日本医科大学大学院医学研究科 疼痛制御麻酔科学分野  
大学院生 井野 佑佳  
掲載誌：Journal of Neuroinflammation (2023 掲載予定)

末梢神経損傷は難治性の神経障害性疼痛を引き起こす。神経障害性疼痛は治療難渋性の病態であるが、小児においては発症率が低く、そのメカニズムは明白でない。TSLP (Thymic stromal lymphopoietin) はアレルギー性の炎症に関わるサイトカインであり、様々な免疫細胞に作用する。また、T ヘルパー細胞はアロディニアの発症に関与するが、TSLP は T 細胞の遊走を直接的、間接的に刺激することが知られている。申請者は、神経損傷後の幼若期ラットと発達後ラットの後根神経節 (DRG) における遺伝子発現変化の違いを網羅的に解析することで、神経障害性疼痛の新規治療標的として TSLP を同定し、TSLP が DRG への T 細胞浸潤を制御することにより神経障害性疼痛の発症に寄与することを明らかにした。

幼若 (生後 7 日) および発達後 (5-6 週齢) の Sprague-Dawley ラットを用いて spared nerve injury (SNI) モデルを作製した。疼痛の評価は von Frey 繊維による刺激により行った。発達後のラットでは SNI により疼痛閾値が低下した。幼若期ラットでは SNI により変化しなかったが、発達後に Sham と比較して疼痛閾値が低かった。DRG における遺伝子発現変化を RNA シーケンスにより網羅的に解析し、発現変化した遺伝子に関わる機能は Ingenuity Pathway Analysis により解析した。幼若期と発達後の DRG において、発現に違いが見られた遺伝子には免疫や炎症に関わるものが多かった。中でも TSLP は、発達後ラットにおいて神経障害後早期から発現が著明に増加したが、幼若期ラットでは増加しなかった。発達後ラットに TSLP を髄腔内投与すると疼痛が引き起こされ、一方で予防的な TSLP siRNA の髄腔内投与により SNI による疼痛の発症が抑制された。蛍光免疫染色を用いて、T 細胞浸潤を評価したが、SNI と同様に TSLP の髄腔内投与は DRG への T 細胞浸潤を促進していた。一方で、TSLP siRNA 髄腔内投与は SNI における T 細胞浸潤を抑制した。また、TSLP はカテプシン S、IL-24、CXCL13 など、T 細胞の遊走に関わる遺伝子の発現を誘導し、TSLP siRNA はこれらの遺伝子発現上昇も阻害した。さらに、免疫阻害化合物である FTY720 を腹腔内投与し T 細胞を減らした後は TSLP の髄腔内投与による疼痛の発症が抑制された。以上の結果より、TSLP は細胞に影響を与えるいくつかの遺伝子発現を誘導し、DRG へ T 細胞を浸潤

させることで、神経障害性疼痛を発症していると考えられた。幼若期と発達後において、炎症に関わる遺伝子の発現に差があり、DRG における炎症反応を抑制することが神経障害性疼痛の治療につながる可能性を示唆した。

第二次審査においては、加齢における機械的アロディニアの疼痛感覚閾値の変化について、TSLP 受容体がニューロンで発現する意義について、TSLP モノクローナル抗体のがん免疫への影響について、局所麻酔薬を前処置として投与した場合の SNI 発症の有無について等、幅広い質疑が行われたが、いずれも的確な回答がなされた。

本研究は、TSLP が神経障害性疼痛の新規治療標的であることを示したのみならず、神経障害性疼痛の治療戦略を計画する一助になり、治療のみならず新たな疼痛メカニズムの解析につながる有意義な研究であるという結論がなされた。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。