

(様式3号)

## 学 位 論 文 の 要 旨

氏名 安 田 聖 子

### 〔題名〕

慢性疼痛の行動・分子薬理的解析および薬物の作用機構に関する研究  
：セロトニン作用薬のBDNF誘導作用

### 〔要旨〕

慢性疼痛ではうつ症状を併うことから、“痛覚-情動系の変調”として理解されている。しかし、そのメカニズムや合理的治療法については不明な点が多い。最近、高次神経障害では、モノアミン神経(5-HT)の活性低下や神経栄養因子(BDNF)低下の関与が示唆されている。そこで、抗うつ薬イミプラミン(IMI)あるいは鎮痛薬ノイロトロピン(NTP)<sup>®</sup>の“痛覚-情動系変調”の改善について、5-HTと合わせBDNFの関与を調べた。

ラット慢性疼痛(CCI)モデルを作製し、CCI後慢性期にIMI(5mg/kg, i.p.)あるいはNTP(100NU/kg, po.)を投与した。痛覚過敏は足底への熱刺激に対する反応潜時(PWL: sec)を、うつ様行動は強制水泳試験による不動時間(sec)で評価した。薬効を調べるため、5-HT神経毒5,7-DHT あるいはBDNF受容体阻害剤K252aを投与した。シグナル・遺伝子解析では、局所脳組織(ACC, RVM)におけるpERK1/2, pCREB(免疫染色)およびBDNF mRNA(RT-PCR)を測定した。

ラットはCCI後、PWLの持続的低下と不動時間の延長が認められた。IMI(低用量)は鎮痛効果に影響せず、不動時間延長の軽減とpERK1/2の異常活性を軽減し、この効果は5,7-DHT, K252aにより消失した。また、NTPはPWL低下と不動時間延長を軽減し、IMIと同様、pERK1/2活性化、pCREB, BDNF mRNA低下を軽減し、その効果はK252a, 5,7-DHTで消失した。

以上から、1) “痛覚-情動系の変調”ではシグナル変調や神経栄養因子BDNF産生低下が関与すること、2)IMI やNTPなど(モノアミン神経作用薬)が、気分障害を緩和すると共にBDNFを誘導することが初めて明らかとなった。この作用は、神経系の再生やネットワーク再構築が期待され、合理的治療法として示唆に富んだ成果と考えられる。

### 作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名が欧文の場合は、和訳を( )書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1422 号	氏 名	安 田 聖 子
論文審査担当者	主査教授	清 水 昭 彦	
	副査教授	田 中 伸 明	
	副査教授	石 川 敏 三	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
慢性疼痛の行動・分子薬理的解析および薬物の作用機構に関する研究：セロトニン作用薬の BDNF 誘導作用			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
<b>Imipramine Ameliorates Pain-related Negative Emotion via Induction of Brain-derived Neurotrophic Factor</b> (イミプラミンは脳由来神経栄養因子誘導を介して痛覚・関連負の情動を改善する)			
掲載雑誌名 <b>Cell Mol Neurobiol</b> (DOI: 10.1007/s10571-014-0097-y)			
第 34 巻 第 8 号 P. 1199 ~ 1208 (2014 年 11 月 掲載・掲載予定)			
(論文審査の要旨)			
<p>学位論文審査会および個別審査会では、学位論文全般の研究内容で審査が行われた。発表では神経疾患の難解な内容を、研究の背景と戦略、また神経栄養因子の果たす役割及び抗うつ薬の誘導作用における新知見とその優位性について丁寧に説明し、また工夫されたスライドであった。個別審査会(論文審査会も含む)における諮問は、概ね以下の内容であった。</p>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本研究成果をどのように臨床へフィードバックする予定であるか。 回答：モノアミン様作用を有する鎮痛薬には BDNF 誘導が期待され原因治療の可能性を見出した。</li> <li>2. ヒトに比べ投与量(有効量)が異なるようだが、用量決定の基準について。 回答：ヒトより多い用量かと思うが、先行研究や用量反応曲線を求め ED50 量を投与した。</li> <li>3. ラット坐骨神経損傷モデルの作製方法と臨床的意義について。 回答：軽度の坐骨神経を結紮で経日的に痛み過敏と気分障害を呈し臨床症状に比較的類似する。</li> <li>4. 慢性疼痛の主なメカニズムの概説と本研究の位置づけについて。 回答：末梢交感神経亢進、脊髄シナプス可塑性、脳(情動系)由来下降性抑制系の変調が主とされる。今回は下降性抑制系におけるモノアミンと BDNF の相互作用を調べた。</li> <li>5. 下行性痛覚抑制系、とくに脳幹網様体部(RVM)における On cell, Off cell 説について(促痛のメカニズムについて)。 回答：脳幹網様体、特に 5-HT 含有神経は自己受容体が存在するといわれ、脳(ACC)由来の刺激が弱い場合、気分障害などでは、細胞に自己抑制がかかるとする説。これにより、脊髄へ投射し求心性侵害受容を遮断する作用が減弱し、痛みの促通をもたらすといわれる。</li> <li>6. 学位論文の研究遂行における貢献(役割)について。 回答：グループで研究を行うラボで分担することが多い。しかし、主論文実験では首謀者として主に実験遂行に関与し、また副論文でも途中参加であったが全体の作業に関与した。</li> </ol>			
<p>以上、上記全ての諮問内容に対し、申請者は適切に回答した。(なお、一部文言の統一や整備を求めた)</p>			

備考 審査の要旨は800字以内とすること。