

(論文内容の要旨)

痛みは、感覚的側面と情動的側面からなる複雑な体験である。これまでに痛みの感覚的側面に関しては精力的に研究がなされ、その分子機構も明らかになりつつあるが、情動的側面に関する研究は未だ緒についたばかりである。痛みにより引き起こされる不安、嫌悪、抑うつなどの不快情動は、患者の QOL を著しく低下させるだけでなく、精神疾患・情動障害の引き金ともなり、さらにこのような精神状態が痛みをさらに増悪させるという悪循環を生じさせる。このような点から、痛みの情動的側面の神経機構を解明し、「身(からだ)」と「心(こころ)」の両方を苦痛から解放することが、21 世紀の疼痛治療には求められる。一方、分界条床核 (BNST) は不安、嫌悪、恐怖といった不快情動に関与していることが知られている脳領域であるが、これまでに痛みの情動的側面において果たす役割については知られていない。そこで著者は、侵害刺激により惹起される条件付け場所嫌悪反応 (CPA) を指標に用い、痛みによる不快情動生成において BNST の果たす役割について検討した結果、以下の新知見を得た。

第一章 痛みによる不快情動生成における分界条床核の関与

痛みによる不快情動生成に BNST が関与しているか否かを明らかにする目的で、興奮性神経毒イボテン酸を用いて BNST を破壊したラットを用いて検討した結果、BNST 破壊により、ホルマリン後肢足底内投与および酢酸腹腔内投与により惹起される CPA が有意に抑制された。一方、BNST 破壊により侵害受容反応は抑制されなかった。次に、腹側 BNST (vBNST) への入力について逆行性トレーサーを用いた神経回路可視化および免疫組織化学により検討した結果、痛みの情動的側面の情報伝達に関与している結合腕傍核からグルタミン酸神経が入力していることを明らかにした。また、代表的な鎮痛薬である morphine は、ヒトおよびラットにおいて、鎮痛(感覚的側面の抑制)に必要な用量より低用量で痛みによる不快情動を抑制することが報告されている。そこで、morphine が有する痛みの情動的側面の抑制作用の作用点として BNST が関与しているか否かを明らかにする目的で、ホルマリン投与により惹起される CPA に対する vBNST 内 morphine 投与の効果について検討した結果、vBNST 内 morphine 投与により、侵害受容反応を抑制することなく CPA が用量依存的に抑制された。以上より、BNST が痛みの情動的側面に重要であることが示唆された。

第二章 痛みによる不快情動生成における腹側分界条床核内ノルアドレナリン神経情報伝達の役割

不安、嫌悪などの不快情動生成に vBNST 内ノルアドレナリン (NA) 神経情報伝達、特に、 β アドレナリン受容体を介した情報伝達が重要であることが報告されている。そこで、痛みによる不快情動生成における vBNST 内 β 受容体を介した NA 神経情報伝達の役割について検討した。ラットにホルマリン後肢足底内投与あるいは、酢酸腹腔内投与を行うと、vBNST において細胞外 NA 量が増加した。ホルマリン投与による NA 量の増加は α_2 受容体作動薬 clonidine 灌流により有意に抑制された。また、vBNST 内 clonidine 投与により、侵害刺激により惹起される CPA は用量依存的に抑制された。vBNST への非選択的 β 受容体拮抗薬 timolol および、選択的 β_2 受容体拮抗薬 ICI118,551 投与により、侵害刺激により惹起される CPA は

用量依存的に抑制されたが、選択的 β_1 受容体拮抗薬 betaxolol 投与では抑制されなかった。次に、侵害刺激の代わりに vBNST への β 受容体作動薬 isoproterenol 投与により条件付けを行ったところ、用量依存的に CPA が惹起された。この CPA は protein kinase A (PKA) 阻害薬 Rp-cAMPS 同時投与により完全に抑制された。さらに、vBNST 内 Rp-cAMPS 投与により、侵害刺激により惹起される CPA も有意かつ用量依存的に抑制された。なお、clonidine、各 β 受容体拮抗薬、Rp-cAMPS の投与はいずれも侵害受容反応に影響を及ぼさなかった。以上の結果より、vBNST における β 受容体を介した NA 神経情報伝達亢進と、それに続く PKA 活性化が痛みによる不快情動生成に重要な役割を果たしていることが示唆された。

第三章 痛みによる不快情動生成における腹側分界条床核内グルタミン酸神経情報伝達および一酸化窒素の役割

著者は第一章において結合腕傍核からグルタミン酸神経が vBNST に入力していることを明らかにした。本章において著者は、痛みによる不快情動生成における vBNST 内グルタミン酸神経情報伝達の役割について検討した。また、NMDA 受容体活性化により、神経型一酸化窒素合成酵素 (nNOS) が活性化され、一酸化窒素 (NO) が産生されることから、NO の役割についても検討した。NMDA 受容体拮抗薬 MK-801、non-NMDA 受容体拮抗薬 CNQX、非選択的 NOS 阻害薬 L-NAME、選択的 nNOS 阻害薬 N^G -propyl-L-arginine、および NO 除去薬 carboxy-PTIO の vBNST 内投与は、いずれもホルマリン投与により惹起される CPA を用量依存的に抑制した。一方、これらの薬物は侵害受容反応に影響を及ぼさなかった。以上の結果より、vBNST におけるグルタミン酸神経情報伝達、さらには NMDA 受容体を介した nNOS 活性化により産生される NO が、痛みによる不快情動生成に重要であることが示唆された。

以上、著者はBNSTが痛みの情動的側面に重要な役割を果たしていることを見出した。さらに、vBNSTにおけるNAおよびグルタミン酸神経情報伝達亢進が痛みによる不快情動生成に重要であることを見出した。本研究の成果は、痛みの情動的側面に作用し、不安や嫌悪などの不快情動を軽減しQOLを向上させる新しい疼痛治療薬の開発に有用な基礎的知見を提供するものである。

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、侵害刺激により惹起される条件付け場所嫌悪反応（CPA）を指標に用い、痛みによる不快情動生成において BNST の果たす役割について検討した結果、以下の新知見を得た。

まず、痛みによる不快情動生成に BNST が関与しているか否かを明らかにする目的で、興奮性神経毒イボテン酸を用いて BNST を破壊したラットを用いて検討した。その結果、BNST破壊によりホルマリン後肢足底内投与および酢酸腹腔内投与により惹起される CPA が有意に抑制された。次に、腹側 BNST (vBNST) への入力について逆行性トレーサーを用いた神経回路可視化および免疫組織化学により検討した結果、痛みの情動的側面の情報伝達に関与している結合腕傍核からグルタミン酸神経が入力していることを明らかにした。また、代表的な鎮痛薬である morphine は、ヒトおよびラットにおいて、鎮痛（感覚的側面の抑制）に必要な用量より低用量で痛みによる不快情動を抑制することが報告されていることから、morphine が有する痛みの情動的側面の抑制作用の作用点として BNST が関与しているか否かを明らかにする目的で、ホルマリン投与により惹起される CPA に対する vBNST 内 morphine 投与の効果について検討した結果、vBNST 内 morphine 投与により、侵害受容反応を抑制することなく CPA が用量依存的に抑制された。以上より、BNST が痛みの情動的側面に重要であることが示唆された。

次に、痛みによる不快情動生成における vBNST 内β受容体を介した NA 神経情報伝達の役割について検討した。ラットにホルマリン後肢足底内投与あるいは、酢酸腹腔内投与を行うと、vBNST において細胞外 NA 量が増加した。ホルマリン投与による NA 量の増加はα₂受容体作動薬 clonidine 灌流により有意に抑制された。また、vBNST 内 clonidine 投与により、侵害刺激により惹起される CPA は用量依存的に抑制された。vBNST への非選択的β受容体拮抗薬 timolol および、選択的β₂受容体拮抗薬 ICI118,551 投与により、侵害刺激により惹起される CPA は用量依存的に抑制されたが、選択的β₁受容体拮抗薬 betaxolol 投与では抑制されなかった。次に、侵害刺激の代わりに vBNST へのβ受容体作動薬 isoproterenol 投与により条件付けを行ったところ、用量依存的に CPA が惹起された。この CPA は protein kinase A (PKA) 阻害薬 Rp-cAMPS 同時投与により完全に抑制された。さらに、vBNST 内 Rp-cAMPS 投与により、侵害刺激により惹起される CPA も有意かつ用量依存的に抑制された。なお、clonidine、各β受容体拮抗薬、Rp-cAMPS の投与はいずれも侵害受容反応に影響を及ぼさなかった。以上の結果より、vBNST におけるβ受容体を介した NA 神経情報伝達亢進と、それに続く PKA 活性化が痛みによる不快情動生成に重要な役割を果たしていることが示唆された。

最後に、痛みによる不快情動生成における vBNST 内グルタミン酸神経情報伝達の役割について検討した。併せて NMDA 受容体活性化により、神経型一酸化窒素合成酵素 (nNOS) が活性化され一酸化窒素 (NO) が産生されることから、NO の役割についても検討した。NMDA 受容体拮抗薬 MK-801、non-NMDA 受容体拮抗薬 CNQX、非選択的 NOS 阻害薬 L-NAME、選択的 nNOS 阻害薬 N^ω-propyl-L-arginine、および NO 除去薬 carboxy-PTIO

の vBNST 内投与は、いずれもホルマリン投与により惹起される CPA を用量依存的に抑制した。一方、これらの薬物は侵害受容反応に影響を及ぼさなかった。以上の結果より、vBNST におけるグルタミン酸神経情報伝達、さらには NMDA 受容体を介した nNOS 活性化により産生される NO が、痛みによる不快情動生成に重要であることが示唆された。

以上、本論文は BNST が痛みの情動的側面に重要な役割を果たしていることを見出した。さらに、vBNST における NA およびグルタミン酸神経情報伝達亢進が痛みによる不快情動生成に重要であることを見出した。本研究の成果は、痛みの情動的側面に作用し、不安や嫌悪などの不快情動を軽減し QOL を向上させる新しい疼痛治療薬の開発に有用な基礎的知見を提供するものである。

よって本論文は博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認める。

さらに、平成 21 年 2 月 23 日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。