

吉田 拓二 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Microinjection of 26RFa, an endogenous ligand for the glutamine RF-amide peptide receptor (QRFP receptor), into the rostral ventromedial medulla (RVM), locus coeruleus (LC), and periaqueductal grey (PAG) produces an analgesic effect in rats

(QRFP 受容体の内因性リガンドである 26RFa をラットの RVM、LC、PAG に投与すると鎮痛効果が得られる)

26RFa は RF アミドファミリーに属する 26 アミノ酸のペプチドで、多彩な生理機能を有している。これまでの研究によって、ラットを用いたホルマリンテストにおいて、26RFa を脳室内・髄腔内に投与すると、鎮痛効果が得られると報告されている。しかし、26RFa が脳のどの部位に作用し、どのような仕組みによって鎮痛効果を発揮するのか、不明であった。本研究では、下行性疼痛抑制に重要な働きをする脳幹の中脳水道周囲灰白質 (PAG)、青斑核 (LC)、および吻側延髓腹内側部 (RVM) に注目し、これらの部位に 26RFa を直接注入した場合の鎮痛効果とその仕組みを解明することを研究目的とした。

まず、ラットの後肢にホルマリンを皮下注射し、疼痛の評価指標として、後肢を振る回数を計測した。結果、注入直後に回数のピークが見られ、一度低下した後に再びピークを示す 2 相性の反応が見られた。ここで、フェーズ 1 とフェーズ 2 とそれぞれ称する。また、ホルマリン注射側と同側、または対側のことを単に同側、または対側と称する。本研究では、26RFa の鎮痛効果に関して、以下の結果が得られた。1) 対側の LC に 26RFa を投与した場合、生理食塩水を投与した場合と比較して、後肢を振る回数がフェーズ 1 とフェーズ 2 の両方において、用量依存的に有意に減少した。一方、同側の LC に 26RFa を投与した場合、後肢を振る回数に有意な変化が見られなかった。対側投与の鎮痛効果は、neuropeptide Y 受容体拮抗作用と neuropeptide FF 受容体拮抗作用を併せ持つ BIBP3226 の投与によって阻害された。さらに、 α 2 受容体拮抗薬であるイダゾキサンを髄腔内に投与すると、26RFa によるフェーズ 2 の鎮痛効果のみが阻害された。2) LC の場合と同様に、対側の PAG に 26RFa を投与すると、ホルマリンによる後肢を振る回数がフェーズ 1 とフェーズ 2 の両方において、有意に減少したが、同側の PAG に投与した場合には効果がなかった。対側投与の鎮痛効果は、BIBP3226 によってフェーズ 2 が阻害され、オピオイド受容体拮抗薬であるナロキソンの腹腔内投与によって、フェーズ 1 が阻害された。3) RVM への 26RFa 投与による鎮痛効果は見られなかった。4) マイクロダイアリシス解析において、26RFa を LC に投与すると、脳脊髄液中のノルアドレナリン濃度が有意に上昇した。一方、26RFa を PAG に投与すると、ノルアドレナリン濃度が有意に減少し、セロトニン濃度には有意な変化が見られなかった。

審査では、1) フェーズ 1 とフェーズ 2 の間に、疼痛反応が低下する理由、2) マイクロダイアリシス・プローブ位置の妥当性、3) ノルアドレナリン終末の分布様式と働き、4) PAG からの下行路、5) 視床下部と PAG との結合関係、6) LC におけるノルアドレナリン濃度上昇の原因、7) QRFP 受容体の関与、8) 26RFa と QRFP の生成、受容体および生理作用の違い、9) 下行性疼痛抑制系の意義、10) フェーズ 1 とフェーズ 2 における疼痛の違い、11) ノルアドレナリンとオピオイド以外の物質の関与、12) 対照実験結果の変動の原因、13) 受容体より下流のシグナル伝達、14) 同側投与と対側投与の結果が異なる原因、などについて質疑応答が行われ、申請者からは概ね適切な回答が得られた。

本研究は、LC と PAG へ投与した 26RFa の鎮痛効果とその仕組みの一端を解明したことで、脳内疼痛抑制系の解明に貢献し、新奇鎮痛方法の可能性を提示したことで、学位の授与に値すると評価された。

審査委員長 知覚生理学担当教授

宇文志