

機関リポジトリ登録用論文の要約

論文提出者氏名	脳神経科学領域麻酔・疼痛制御医学教育研究分野 氏名 地主 継
<p>(論文題目)</p> <p>Central noradrenergic activity affects analgesic effect of Neuropeptide S</p> <p>(中枢神経系のノルアドレナリン作動性活性は、ニューロペプチド S の鎮痛効果に影響する)</p>	
<p>(内容の要約)</p> <p>ニューロペプチド S (NPS) とはオーファン G タンパク質共役受容体の内因性リガンドとして同定された新規神経ペプチドである。NPS の生理作用として、抗不安作用、記憶障害改善作用、覚醒促進作用、自発運動亢進作用などが示唆されているが、げっ歯類において抗侵害受容作用を引き起こすことが示されている。NPS 受容体は感情、嗅覚、睡眠、覚醒、学習及び記憶の処理に関与する青斑核周囲の領域に広く分布している。また、青斑核より下行性疼痛抑制系に関与するノルアドレナリン (NA) 作動性ニューロンが生じている。中枢神経系の NA 作動性シグナル伝達は侵害受容伝達にとって重要であり、青斑核由来の NA 作動性ニューロンは下行性疼痛抑制系において重要な役割を果たす。過去の研究において、NA 作動性シグナル伝達は NPS による記憶増強効果をもたらすなど、NPS と NA 作動系との相互関係が示唆されている。また、NPS はオピオイド受容体を介さない抗侵害作用を有することも示されている。この事より NPS の鎮痛作用は NA 作動性神経の活性化を介する事が考えられる。本研究では青斑核由来脳内 NA 作動性神経特異的毒素である DSP-4 を用いて NA 作動性ニューロンを破壊したラットにおいて NPS の鎮痛作用における NA の関与について研究を行った。</p> <p>【方法】</p> <p>本研究では 350–450 g の雄性 SD ラット 66 匹を使用した。全てのラットは手術前に少なくとも 1 週間明暗環境下で飼育した。全ての手術はケタミン (35mg/kg)・キシラジン(5mg/kg)麻酔下で行った。NPS の鎮痛効果はホットプレートテスト及びテールフリックテストを用いて評価した。ホットプレートテストでは 50℃のホットプレートに置かれたラットが後足を舂めるか、飛び跳ねるまでの潜時を測定した。NPS 投与前にコントロール値として 2 点での潜時を測定後、NPS をそれぞれ 10 匹ずつ 0.0、1.0、3.3、10.0nmol 脳室内投与し、10 分おきに 5 点の潜時を測定した。続いて NPS10nmol を脳室内投与したラット (n=16) に上記と同様の試験を行い、その後半数に DSP-4 を投与し、10 日後に同様の試験を行った。そして試験後にラットを断頭し、大脳皮質、橋及び視床下部の NA 含量を測定した。テールフリックテストではラット (n=10) の尻尾に輻射熱を与え、尻尾を引き抜くまでの時間を測定した。テールフリックテストでは NPS0.0nmol または 10.0nmol を脳室内投与し、潜時の測定はホットプレートテストと同様のタイミングで行った。全ての値を平均±SD として表した。ホットプレートテスト及びテールフリックテストでは反応時間の可能効果のパーセンテージ (%MPE) を計算した。統計はホッ</p>	

トプレート及びテールフリックテストの統計を ANOVA の 2 元分析で行い、続いて NPS 単独群を Tukey の体重比較試験で行った。NPS 併用 DSP-4 試験は ANOVA の 2 元分析後、Boferroni の多重比較試験を行った。NPS 投与前のホットプレートテストの潜時は student paired t 検定で分析した。3 領域の NA 含量は student unpaired t 検定で分析した。

【結果】

NPS 単独のホットプレートテストでは NPS10.0nmol 投与群において NPS 投与 30 分後の潜時が優位に延長した。テールフリックテストでは NPS10.0nmol 投与群においても潜時の延長は認められなかった。NPS 併用 DSP-4 試験では DSP-4 投与群ではホットプレートテストの平均潜時が有意に短縮し、NPS10.0nmol 投与群で認められた投与 30 分後のホットプレートテストでの潜時の延長を阻害した。また、DSP-4 投与により大脳皮質、橋、視床下部の 3 領域全てで NA 含量が減少した。NPS10.0nmol のホットプレートテストでの潜時と大脳皮質の NA 含量は相関したが他の 2 領域は相関しなかった。

【考察】

この研究における主要な所見は中枢神経系での NPS の活性により鎮痛効果がもたらされ、DSP-4 による中枢神経系の NA 作動性ニューロンの減少により NPS の作用が阻害される事である。青斑核由来の NA 作動性ニューロンは下行性疼痛抑制系に参与し、大脳皮質の NA 作動性ニューロンは主に青斑核の NA 作動性ニューロンに神経支配されている。従って、大脳皮質の NA 含量の変化は青斑核の NA 作動性ニューロンの活動の指標として捉えられよう。今回の研究は大脳皮質領域の NA 含量のみ NPS10.0nmol でのホットプレートテストでの潜時と相関した。今回の研究結果より NPS によってもたらされる鎮痛効果は青斑核由来の NA 作動性神経の活動に影響されることが示唆されている。本研究において NPS の脳室内投与によりホットプレートテストにおいては潜時の延長を認めたが、テールフリックテストでは潜時の延長を認めなかった。ホットプレートテストは脊髄より中枢側の過程による反応を調べているがテールフリックテストは脊髄反射による反応を調べている。このことから NPS は脊髄の中枢側に作用して鎮痛効果をもたらすことが示唆されている。

【結論】

NPS は少なくとも部分的に、中枢神経系の NA 作動性ニューロンを活性化することにより鎮痛効果をもたらす。

※ 論文題目が英文の場合は, ()内に和訳を付記

※ 医共様式1「学位請求論文の内容の要旨」を引用でも可