

様式4)

学 位 論 文 の 内 容 の 要 旨

星野 一 印

(学位論文のタイトル)

Anti-hyperalgesic effects of intrathecal bupropion, a dopamine and noradrenaline reuptake inhibitor, in a rat model of neuropathic pain

(神経障害痛モデルラットにおける髄腔内ブプロピオンの鎮痛効果)

(学位論文の要旨)

痛みの情報は抹消から中枢へ伝達される際に、中枢から様々な下行性の調整を受けている。その中で脳幹から脊髄に投射し、脊髄後角における痛覚伝達を抑制し、内因性の抑制システムとして働く経路が下行性抑制系である。その抑制に重要な役割を果たしているのが、ノルアドレナリン及びセロトニンである。神経障害痛は神経障害後に生じる非生理的な痛みであり、かつ、治療に難渋することが多い。治療薬として抗うつ薬が第一選択薬として推奨されているのであるが、上記のような内因性の抑制システムを増強させ、それを担うノルアドレナリン及びセロトニンといった神経伝達物質を増加させることが重要とされているからである。同じ神経伝達物質であるドーパミンに関しても、脳内における基礎研究や臨床研究においてその鎮痛効果が報告されているが、脊髄におけるその鎮痛効果は報告も少なく、その機序も明らかではない。今回の研究では、抗うつ薬の一種でドーパミン-ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるブプロピオンを神経障害痛モデルラットの髄腔内に投与し、行動実験によりその鎮痛効果を判定し、また、その鎮痛効果がドーパミン及びノルアドレナリンによるものなのかを拮抗薬投与により行動実験で検証した。さらに、脊髄内での神経伝達物質濃度の変化をマイクロダイアリシス法を用いた高速液体クロマトグラフィーにより測定した。その結果、用量依存性にその鎮痛効果が認められ、また、 $\alpha 2$ レセプター拮抗薬およびD-2レセプター拮抗薬の投与によって鎮痛効果の減弱が認められた。さらに、髄腔内投与後の脊髄後角では、ノルアドレナリン及びドーパミンの増加が認められ、髄腔内投与によるブプロピオンの鎮痛効果は上記レセプターを介したものであることが示唆され、神経障害痛に対する脊髄での鎮痛にはドーパミンも関与していることが確認された。

受容体から末梢神経、脳脊髄に至るまでの回路が傷害を受けた場合、痛覚回

路における可塑的変化が生じ慢性痛の原因となる。脊髄における可塑的変化としてみた場合、ノルアドレナリン含有神経線維の減少をはじめとした研究がいくつか報告されている。今回の研究では脊髄における可塑的変化を脊髄後角での神経伝達物質という観点から検証するために、障害側の脊髄後角部位のホモジナイズサンプルを作成後、高速液体クロマトグラフィーにより測定を行った。その結果、ノルアドレナリンおよびドーパミンの含有量は傷害後2週目に有意に上昇しており、経過を経るに従って両者とも徐々に減少傾向を示した。特にノルアドレナリンに関しては有意に低下したままであること、また、ドーパミンに関しては正常ラットのレベルに近づいていくことが明らかになり、脊髄内可塑性変化の一つの可能性が示唆された。

今回の研究結果から、神経障害痛に対する抗うつ薬による脊髄での鎮痛機序として報告されているノルアドレナリンやセロトニンといった神経伝達物質のみならず、ドーパミンによる鎮痛効果の可能性が示唆された。また、ノルアドレナリン及びドーパミンといった神経伝達物質の変化も下行性抑制系の可塑性変化の一つと確認され、神経障害痛に大きく影響していることが示唆された。以上の研究結果が、難治性と言われる神経障害痛治療に用いる薬剤や、治療時期の違いによる治療方選択のヒントになり得る可能性がある。