

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

太田 浄 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Loss of endogenous analgesia leads to delayed recovery from incisional pain in a rat model of chronic neuropathic pain  
(内因性鎮痛の減弱化は、慢性神経障害性疼痛のラットモデルにおける切開痛からの回復遅延につながる)  
Brain Research 2020 January 15;1727:146568  
Jo Ohta, Takashi Suto, Daiki Kato, Tadanao Hiroki, Hideaki Obata, Shigeru Saito

論文の要旨及び判定理由

臨床の遷延性術後痛では、複数のリスク因子が慢性痛の発生に関与している。あらゆる慢性痛疾患において内因性鎮痛機能が減弱していることが臨床研究で示されており、内因性鎮痛機能の減弱は術後痛の回復遅延と深く関係している可能性がある。

太田らはラット神経障害性疼痛モデル(腰神経結紮モデル)を作製し、先行研究において下行性疼痛抑制—ノルアドレナリン作動性神経系の機能が著しく減弱することが示されている6週間の期間を経過させた動物モデルを作成した。そして、①同モデルの健側で足底に切開を加え、術後痛モデルとした場合に急性痛が遷延するかを検討した。②三環系抗うつ薬のアミトリプチリンは同モデルにおいて一旦減弱した内因性鎮痛機能を賦活することが過去に報告されているため、アミトリプチリンの周術期投与が足底切開後痛の遷延を改善するかを検討した。その結果、慢性期の神経障害性疼痛ラットでは、足底切開による痛みが正常ラットと比較して有意に遷延しており、正常の回復過程において重要なノルアドレナリン作動性神経系およびムスカリン性コリン作動性神経系の鎮痛作用が著しく消失していることが確認された。慢性期の神経障害性疼痛ラットおよび正常ラットの両群では、急性期の痛み閾値に差がなかったことから、痛みの強さそのものではなく回復速度に差があることが示唆された。内因性鎮痛機能は痛み刺激物質カプサイシンに対する侵害刺激誘発鎮痛として実験的に測定することが可能であり、今回の研究では、抗うつ薬アミトリプチリン(10 mg/kg/day, 5日間)が慢性期の神経障害性疼痛ラットの減弱した侵害刺激誘発鎮痛を1週間以上、中期的に回復させることを証明した。さらに、同モデルの内因性鎮痛機能を持続的に維持することが可能な周術期アミトリプチリンの投与プロトコル(10 mg/kg/day, 13日間)を提案し、それがムスカリン性コリン作動性神経系を賦活して疼痛遷延の防止につながることを示している。脊髄後角におけるノルアドレナリンおよびアセチルコリンの含有量、両合成酵素の免疫組織学的解析結果に周術期アミトリプチリンの影響はなかったことから、アミトリプチリンはムスカリン性コリン作動性神経系を機能的に変化させた可能性がある。過去に抗うつ薬がグリア細胞において脳由来神経栄養因子(Brain-derived neurotrophic factor)の産生を増加させることが報告されており、同因子は腰神経結紮直後の脊髄後角において $\alpha 2$ 受容体に共役するGタンパクを抑制型から興奮型にスイッチさせてアセチルコリンの放出を促すことがわかっている。今回の結果も、周術期アミトリプチリンがその共役Gタンパク質のスイッチングを加速することによ

ってアセチルコリンの放出を増加させることを推測させる。

本研究の結果によって、抗うつ薬を用いて内因性鎮痛機能を増強させる術後疼痛治療戦略は、慢性痛を抱えた手術患者の遷延性術後痛予防において有効である可能性が示唆され、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（審査年2020年1月6日）

審査委員

主査 群馬大学教授（医学系研究科）  
分子細胞生物学 分野担任 石崎 泰樹 教授 印

副査 群馬大学教授（医学系研究科）  
遺伝発達行動学 分野担任 柳川 右千夫 教授 印

副査 群馬大学教授（医学系研究科）  
脳神経内科学 分野担任 池田 佳生 教授 印

最終試験の結果の要旨

下行性疼痛抑制系を形成する神経回路について、および慢性痛を抱えた手術患者における術後疼痛治療戦略について

試問し満足すべき解答を得た。

（試験年2020年1月6日）

試験委員

群馬大学教授（医学系研究科）  
麻酔神経科学 分野担任 齋藤 繁 教授 印

群馬大学教授（医学系研究科）  
分子細胞生物学 分野担任 石崎 泰樹 教授 印

試験科目

主専攻分野 麻酔神経科学 (A), B, Cなど

副専攻分野 分子細胞生物学 (A), B, Cなど