

論文審査の結果の要旨

GDNF-mediated enhancement of noradrenergic descending inhibition in the locus coeruleus exerts a prolonged analgesic effect on neuropathic pain

グリア細胞株由来神経栄養因子は青斑核におけるノルアドレナリン作動性下行性抑制を増強し、神経障害性疼痛に対して長時間の鎮痛効果を及ぼす

日本医科大学大学院医学研究科 外科系疼痛制御麻酔科学分野

大学院生 升田 茉莉子

British Journal of Pharmacology 2015 年掲載予定

神経障害性疼痛は難治性であり、しばしば慢性痛に移行することから、詳細な機序の解明により、新たな治療戦略が望まれる。青斑核 (LC) は脳幹橋部に存在し、ノルアドレナリン作動性ニューロンを含む重要な核であり、中枢神経系による痛覚調節において主要な役割を示す。一方、グリア細胞株由来神経栄養因子 (GDNF) はカテコラミン作動性ニューロンの神経栄養因子として知られ、脊髄や一次感覚神経の痛覚調節に重要な役割を示す。申請者は、解明されていない GDNF の LC における痛覚調節への関与に着目し、神経障害性疼痛モデルを用いて検討した。

ラットを対象に、26G カニューラを LC 近傍まで挿入・固定し、5-7 日後に、同側の坐骨神経を 4 カ所緩く結紮する慢性絞扼性傷害 (CCI) モデルを作製した。GDNF は CCI 作製 7-9 日後に 24 時間おきに 3 回投与した。Mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase 阻害薬である U0126 は GDNF 投与 30 分前に投与した。GDNF 投与終了 1 日後に、腰膨大まで挿入したカテーテルを通してヨヒンビン投与した。von Frey test による機械的アロディニア評価と、Planter test による熱痛覚過敏評価を、CCI モデル作製前後、LC への薬物投与前後、ヨヒンビン髄注前後に施行した。CCI 作製 7 日後、GDNF 投与 24 時間後に CCI と同側の背側脊髄を摘出し、ノルアドレナリン含量を測定した。CCI 作製 7 日後に同側の痛覚閾値が低下した。GDNF の投与により痛覚閾値は上昇し、その効果は GDNF 最終投与後 3 日間持続した。GDNF の鎮痛効果発現には 24 時間が必要であり、その時点での脊髄ノルアドレナリン含量は増加していた。GDNF による鎮痛効果は用量依存性であり、ヨヒンビン投与により、その鎮痛効果が消失した。U0126 を前投与すると、GDNF による鎮痛効果を有意に阻害した。これらの結果は GDNF が LC におけるノルアドレナリン作動性下行性抑制を増強し、神経障害性疼痛に対して長時間の鎮痛効果を及ぼすことを示唆した。

第二次審査における議論として、神経障害性疼痛における疼痛測定法の意義、GDNF 投与経路の工夫、GDNF 受容体の LC 以外での発現、GDNF の刺激による二次侵害性ニューロンへの影響、内因性 GDNF を増やす方策、臨床的応用への問題点、今後の研究の方向性等につき質疑が行われたが、いずれも適切な応答がなされた。

本研究は、神経障害性疼痛に対して、GDNF が LC におけるノルアドレナリン作動性下行性抑制を増強し、長時間の鎮痛効果を及ぼすことを解明し、難治性疼痛に対する有力な治療戦略を示すとともに、神経障害性疼痛機序解明における今後の方向性を示した有意義な研究であるという結論がなされた。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。