

論文審査の結果の要旨

Effect of electroconvulsive stimulation on messenger RNA expression in the prefrontal cortex in a rat pain model

ラット慢性疼痛モデルの前頭前野での電気痙攣刺激による messenger RNA 発現変化

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 木村 祐輔
Biomedical Reports Vol.3 No. 5 (2015 掲載予定)

電気痙攣療法 (ECT) はうつ病や統合失調症に対する治療法として広く使用されており、近年では難治性の神経障害性疼痛に対しても臨床応用されてきた。本教室では脳における neuropeptide Y (NPY) の mRNA 発現変化が ECT の効果と関連することを報告した。また、炎症性サイトカインが神経障害性疼痛と関連することも報告されるが、ECT の詳細な作用機序は不明である。申請者は、痛みの情動、認知、記憶等の統合的役割に関与する前頭前野に着目し、NPY や炎症性サイトカイン発現変化が慢性痛および ECT の作用機序に関連すると仮定し、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、神経障害性疼痛は左坐骨神経を結紮する chronic constriction injury (CCI) モデルにて作成し、電気痙攣刺激 (ECS) は専用刺激装置 (Ugo Basile 社製 57800ECT unit) を用いて行った。ECS は CCI 術後 7 日目から 12 日目まで 1 日 1 回施行した。疼痛発生および ECS による効果の確認は、CCI 作成直前、術後 2 日から 14 日目まで 2 日ごとに、熱刺激に対する反応 thermal allodynia を Planter test にて、機械刺激に対する反応 mechanical hyperalgesia を von Frey test にて行った。また、CCI 作製後 14 日目に左右の前頭前野を摘出し、RT-PCR 法を用いて、NPY と interleukin1- β (IL-1 β) の mRNA 発現変化を測定した。CCI 作成 2 日後より神経障害性疼痛の発生を認め、thermal allodynia は ECS 施行 5 回目から有意な改善を認めた。CCI により右前頭前野における NPY 発現が有意に増加したが、ECS 施行により CCI 施行前の状態に復した。CCI により右前頭前野の IL-1 β 発現が有意に増加したが、ECS 施行により両側前頭前野における発現が CCI 施行前より有意に減少した。以上の結果より、神経障害性疼痛の程度に併行して前頭前野における NPY 発現が変化すること、また、ECT による疼痛改善機序のひとつとして前頭前野における炎症性サイトカイン発現減少が関与することが示唆された。

第二次審査における議論として、NPY 発現における左右差と IL-1 β の両側性発現抑制の理由、IL-1 β の供給源と他の炎症性サイトカインの影響、症状回復と遺伝子発現回復の時間的解離の理由、mechanical hyperalgesia への効果、臨床応用ならびに研究の方向性等につき幅広い質疑が行われたが、いずれも適切な応答がなされた。

本研究は近年臨床応用されている神経障害性疼痛患者への ECT について、その効果をラット実験モデルにおいて確認し、またその機序として疼痛関連遺伝子である NPY ならびに代表的炎症性サイトカインである IL-1 β が、慢性痛に関連する前頭前野において強く関与していることを明らかにしたものであり、難治性疼痛に対する治療選択ならびに今後の研究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。