

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（保健学）	氏名	Nguyen Dang Thu
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①、2 項該当		
論文題目 Enhanced anxiety-like behavior induced by chronic neuropathic pain and related parvalbumin-positive neurons in male rats (雄ラットの慢性神経因性疼痛によって引き起こされる不安様行動と関連するパルブアルブミン陽性神経)			
論文審査担当者			
主査	教授	桐本 光	印
審査委員	教授	浦邊幸夫	
審査委員	准教授	宮崎充功	
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>慢性疼痛は世界的な問題の一つであり，個人および社会に多大な負担をもたらす。慢性疼痛は，不安を含む情動障害をもたらすことがあり，慢性疼痛患者は，慢性疼痛を罹患していない者に比べて不安神経症を経験する割合が高くなる。慢性疼痛をもたらす情動障害は，治療を妨げ生活の質に重大な影響を及ぼす。疼痛の脳内情報処理過程には，体性感覚を認識する部位と，扁桃体，海馬，前頭前野を含む情動関連領域が含まれる。興奮性と抑制性ニューロンネットワークの均衡は，通常の中枢神経系機能に必須であるが，抑制性介在神経の一種であるパルブアルブミン（PV: parvalbumin）陽性神経およびコレシストキニン（CCK: cholecystokinin）陽性神経は，種々のストレスや統合失調症モデル，糖尿病などの病変と関連していることが報告されている。しかしながら，慢性疼痛によって出現する情動行動の変化と，これら介在神経がどのように関わっているのかについては明らかにされていない。そこで本研究は，神経因性疼痛の一つである坐骨神経一部結紮（pSNL: partial sciatic nerve ligation）モデル動物を用いて，持続する疼痛がどのような情動行動変化をもたらすか，関連する PV と CCK 陽性神経の変化を検証した。</p> <p>8 週齢の雄 Wistar ラットを 6 匹ずつ群分けし，pSNL 群；左坐骨神経の 3 分の 1 から 2 分の 1 を大腿上部で結紮する群，偽処置群；神経を露出させたのみで結紮しない群，の 2 群に分けた。侵害刺激に対する行動評価は，手術前と術後に毎週フォン・フライテストによって評価し，高架式十字迷路（EPM: elevated plus maze）テストとオープンフィールド（OF: open field）テストは，手術後の情動行動を評価するために隔週で実施し行動学的変化を評価した。術後 2 週間と 8 週間後の行動学的評価終了後に屠殺し，組織学的検証のために脳を取り出し，PV 抗体，CCK 抗体による免疫組織化学染色を実施した。EPM による不安を惹起させる環境下で活動上昇した領域を同定するため，屠殺の 90 分前に EPM 環境へ暴露し immediate-early gene の c-Fos 抗体の免疫組織化学染色と免疫蛍光染色によって活動領域を評価した。</p> <p>pSNL 群のラットは，手術直後からフォン・フライテストによる術側後肢の機械的</p>			

後肢引っ込み閾値を減少させ、実験期間中長期にわたって慢性疼痛症状を呈した。手術後 4 週間以降、pSNL 群のラットは、OF テストにおいて中心滞在時間、立ち上がり、および初期活動の減少を示し、EPM テストではオープンアームでの活動（滞在時間、頭を下げる、動き、立ち上がり）の減少を示しており、これら不安様行動を示唆する行動パラメーターは、後肢引っ込み閾値と相関していた。不安様行動の影響は、術後 2 週間ではみられなかった。手術後 8 週間で、pSNL 群で特定の不安様行動（総立ち上がりの減少と EPM での不活動時間の増加）が観察された。神経活動の活性指標となる c-Fos 陽性神経を調べたところ、扁桃体垂核と海馬で不安を惹起する EPM 環境により発現上昇した。CCK 陽性の神経細胞の密度は、扁桃体基底外側核で増加するが、不安様行動のパラメーターとは相関しなかった。PV 陽性の神経細胞密度は、扁桃体基底外側核や海馬 CA1, CA2 領域、一次体性感覚野などで変化することが観察された。さらに、扁桃体基底外側核での PV 陽性細胞密度の減少と海馬 CA1/CA2 領域での PV 陽性細胞密度の増加が、不安様行動のパラメーターと相関していた。扁桃体基底外側核での PV 陽性細胞密度変化は、主として神経細胞体の直径が大きなものでもたらされることが明らかになった。

本研究では、疼痛が長期にわたって慢性化するに従い表出する情動行動変化として不安様行動が確認された。これに関連する抑制性介在神経の変化として、PV 陽性神経が海馬の特定領域と扁桃体基底外側核において情動行動変化と相関することが示され、これまで疼痛の情動的処理に関わるとされる領域での抑制性介在神経の変化を初めて明らかにし、慢性疼痛でみられる不安様行動発現の神経機序を担うことが示唆された。また、このような変化は扁桃体基底外側核において細胞体の大きな PV 陽性神経によってもたらされることが明らかとなり、PV 陽性神経の中でも機能的に異なる抑制性介在神経が存在することを示した。これらのことから、慢性疼痛によってもたらされる不安様行動発現の神経基盤として PV 陽性神経がその一端を担っていることが示唆され、今後の薬物治療ターゲットとして、またリハビリテーションなどの非薬物療法の作用機序として注目すべき神経機構を明らかにした。

以上の結果から、本論文は、慢性疼痛による情動行動変化として不安様行動の表出があり、この神経基盤として抑制性介在神経の PV 陽性神経があることを示し、今後の治療戦略に新たな知見を提供する研究として高く評価できる。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（保健学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。