

学位授与番号：甲 1061 号

氏 名：篠原 恵

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 30 年 2 月 28 日

学位論文名：

**Essential role of endogenous calcitonin gene-related peptide in
pain-associated plasticity in the central amygdala.**

（炎症性疼痛誘発扁桃体シナプス増強における CGRP の役割）

学位論文審査委員長：教授 大橋十也

学位論文審査委員：教授 糸山俊彦 教授 下山直人

論文要旨

氏名	篠原 恵	指導教授名	丸毛 啓史
----	------	-------	-------

主論文

Essential role of endogenous calcitonin gene-related peptide in pain-associated plasticity in the central amygdala.

(炎症性疼痛誘発扁桃体シナプス増強における CGRP の役割)

Kei Shinohara, Ayako M Watabe, Masashi Nagase, Yuya Okutsu, Yukari Takahashi, Hiroki Kurihara, Fusao Kato

European Journal of Neuroscience, 2017 Sep; 46(6): 2149-2160.

要旨

カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) は神経ペプチドの一つであり、侵害受容応答への関与が広く知られる。橋腕傍核 (PB) から扁桃体中心核外包部 (CeC) に至る投射線維はCGRPを豊富に含有しており、侵害受容情報の伝達において重要な役割を担う。CeCは侵害受容情報の入力のみならず情動の座として機能し、侵害受容応答の調節に関与する非常に重要な脳部位である。疼痛モデルの扁桃体CGRPシグナル伝達系の遮断による侵害受容行動の減少、扁桃体へのCGRP投与による扁桃体のシナプス伝達の増強とそれにともなう侵害受容行動の発現がこれまでに報告されてきた。これらの事実があるにもかかわらず、末梢性炎症モデルにおいて、扁桃体可塑性と侵害受容応答への内因性CGRPの関与は未だ明らかではない。この問題を解決するため、過去に作製されたCGRPノックアウト (KO) マウスを用いて、ホルマリン誘発炎症性疼痛モデルのシナプス可塑性および侵害受容行動を経時的に解析した。野生型 (WT) マウスでは、急性の侵害受容行動がすでに消失したホルマリン投与の6時間後に、右のPB-CeC経路のシナプス伝達増強が観察されたが、CGRP KOマウスではこのシナプス伝達増強は認めなかった。さらに、WTマウスではホルマリン投与の6時間後に両側後肢の接触性アロディニアを認めたが、CGRP KOマウスではこのような接触性アロディニアは認めなかった。一方、CGRP KOマウスではホルマリン投与直後の急性侵害受容行動が、投与後20-25分の間でのみCGRP WTマウスと比して有意に減少していた。これらの結果は、末梢炎症により誘発される扁桃体のシナプス可塑性と異所性痛覚過敏の発現に内因性CGRPが関与するとともに、この扁桃体の可塑的变化が痛みの慢性化において強められた侵害受容-情動連関の基となる可能性を示す。

学位論文審査結果の要旨

篠原 恵氏の学位申請論文は主論文1編からなり、主論文のタイトルは「Essential Role of Endogenous CGRP in Pain-associated Plasticity in the Central Amygdala」、日本語で「炎症性疼痛誘発扁桃体シナプス増強におけるCGRPの役割」と題され、2017年にEuropean Journal of Neuroscience誌に発表された。同誌のインパクトファクターは2016年で2.941である。

平成30年2月3日、靱山俊彦、下山直人両審査委員ご出席のもとに公開学位審査会を開催し、口頭試験を実施した。試験では以下のような質問があった。

- 1、多くの整形外科的疾患の慢性疼痛は橋腕傍核(PB)から扁桃体中心核包部(CeC)への投射線維のCGRP量で説明がつくのか？
- 2、CGRPは何処に由来するのか？
- 3、PBからCeCへの線維を刺激しているが、どれ位特異的か？
- 4、PBからCeCへの線維を刺激した際のPPR(EPSC2/EPSC1)のホルマリン群と生殖群の差がWTとKOで変わらないように見えるが、これは実験のバラつきによるのか？KOの方がバラつきがWTより大きい事に由来するのではないか？
- 5、脳のスライスを作成する時間がホルマリン投与後6時間としているが、全て正確に6時間か？時間のずれで生じていないか？生じた場合結果に影響はないか？
- 6、ホルマリンテストでlickingの時間を見ているが、その他のflinchingなど、その他の急性侵害受容行動を見ていないのか？
- 7、ホルマリンテストのlickingの時間の2相目の前半と後半はどのような意味があるのか？
- 8、CGRPを外より投与したときにKOでEPSCの増加が認められるか？
- 9、脊髄レベル可塑性はどの様になっていたのか？
- 10、部位特異的なCGRPのKOは、どのような方法を考えているか？
- 11、この経路は整形外科疾患以外、たとえば糖尿病などの慢性疼痛でも関係しているか？
- 12、この経路は慢性痛のメジャーな経路なのか？この経路を押さえるだけで慢性痛の治療に繋がるのか？
- 13、偏頭痛に抗CGRP抗体が有効だが、抗体は高分子のため中枢神経系に到達しないのではないか？
- 14、低分子薬で、CGRPを抑えるようなものはあるか？

上記質問に対して篠原氏は適切に回答した。その後、靱山、下山両教授と慎重に審議した結果、今回の研究は、扁桃体可塑性と侵害受容応答への内因性CGRPの関与を明らかにしたものであり、今後整形外科的疾患の慢性疼痛の治療開発にも結び付く研究であり、学位論文として十分にその価値が認められると結論した。