

学位授与番号：甲 1098 号

氏 名：宮沢 祐太

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 31 年 3 月 13 日

学位論文名：

Predominant synaptic potentiation and activation in the right central amygdala are independent of bilateral parabrachial activation in the hemilateral trigeminal inflammatory pain model of rats.

（片側三叉神経炎症性疼痛モデルの両側性脳傍核活性化と独立した扁桃体中心核の右側優位なシナプス増強および活性化）

学位論文審査委員長：教授 岡野ジェイムス洋尚

学位論文審査委員：教授 糸山俊彦 教授 下山恵美

論文要旨

氏名	宮沢 祐太	指導教授名	加藤 総夫
主論文 Predominant synaptic potentiation and activation in the right central amygdala are independent of bilateral parabrachial activation in the hemilateral trigeminal inflammatory pain model of rats (片側三叉神経炎症性疼痛モデルの両側性腕傍核活性化と独立した扁桃体中心核の右側優位なシナプス増強および活性化) Yuta Miyazawa, Yukari Takahashi, Ayako M. Watabe, Fusao Kato. <i>Molecular Pain</i> . 2018;14:1744806918807102			
要旨 【背景・目的】 慢性痛は「痛みの原因が治癒した後もその苦痛の訴えが持続する生物学的に意義のない痛み」である。先進諸国において有病率約 20%とされ、社会的にも医療経済的にも喫緊の対策が求められている。その成立の背景には、脳内の痛み情報処理ネットワークの可塑的な変化があると考えられている。慢性的な痛みの緩和方法を開発するには、その苦しみ（痛み情動）の原因となる脳可塑性機構の解明が必要である。痛み情動の形成には、脊髄－（三叉神経－）腕傍核（LPB）－扁桃体中心核（CeA）経路が中心的役割を担う。近年、慢性痛の成立に左右の CeA が異なる役割を担う可能性が示されているが、その機構は明らかとされていない。痛みの慢性化に伴う左右扁桃体の非対称的な活性化機構の解明を目指し、特にその入力依存性を活動依存的最初期遺伝子発現およびシナプス伝達解析によって検討した。 【方法】 左右一方の上唇部に起炎物質ホルマリンを皮下投与し炎症性疼痛モデルラットを作製した。(1) 炎症部腫脹, (2) 急性侵害受容行動, (3) 3-6 時間後の亜急性期の LPB-CeA シナプス伝達, および (4) LPB ならびに CeA における c-Fos タンパク質発現の左右差を分析した。 【結果】 1) 一側性の上唇部ホルマリン投与は、投与側面にかかわらず同程度の腫脹および侵害受容行動を引き起こした。2) LPB では炎症側からの投射に依存した両側性の有意な c-Fos 発現細胞数増加が認められた。3) CeA では炎症側に依存しない右側優位な c-Fos 陽性細胞数増加が認められた。4) LPB-CeA シナプス伝達は、炎症側に依存せず右側選択的に増強が認められた。この増強はシナプス前および後の両方の変化を伴っていた。 【結論】 顔面の炎症側、LPB の活性化、CeA の活性化、およびシナプス伝達増強の間の左右側に解離が生じた。これらの結果は、左右 CeA の非対称的活性化が単に侵害受容投射経路や炎症側の左右差に起因するものではない事実を示し、慢性痛における CeA の活性化に右側特異的な機構が存在することを示唆している。本研究成果は、痛み情動の発現における左右の扁桃体機能を研究する上で基盤となる知見を提供するものである。			

学位論文審査結果の要旨

宮沢祐太氏の学位申請論文は、主論文1編からなり、主論文は「Predominant synaptic potentiation and activation in the right central amygdala are independent of bilateral parabrachial activation in the hemilateral trigeminal inflammatory pain model of rats.」という題名の英文論文で、加藤総夫教授の指導のもと、2018年にMolecular Pain誌(IF=3.205)に発表されています。以下、審査委員会の審査結果をご報告いたします。

去る2019年2月25日、靱山俊彦教授、下山恵美教授のご臨席のもと、公開学位審査委員会を開催し、宮沢祐太氏による研究概要の発表に続いて、口頭試験を行いました。

席上、

- ・ シナプス伝達評価の解析対象として扁桃体中心核外包部のみで行った理由は何か？
- ・ c-Fos 発現とシナプス伝達増強のどちらが上流かについて、様々な時間経過で観察する必要があるのではないか？
- ・ 扁桃体基底外側部の c-Fos 発現は有意な増加を示さないにもかかわらず、扁桃体基底外側部と扁桃体中心核の間に相関が見られるのはなぜか？
- ・ 今回の実験は亜急性期の動物で実験を行っているが、ヒトの慢性痛患者との関連・類似性についてどう考えるか？
- ・ シナプス前性のシナプス増強が生じているが、その機序についてどのように考えるか？
- ・ ヒトや非ヒト霊長類に関して扁桃体機能の左右差に関する知見はあるか？など多くの質問があり活発な議論が行われましたが、宮沢氏は関連する論文の知見を参照しつつ的確に回答いたしました。

その後、靱山俊彦教授、下山恵美教授と慎重に審議した結果、宮沢氏の研究は、慢性痛における扁桃体中心核の活性化に左右特異的な機能が存在することを強く示唆し、痛み情動の発現における扁桃体機能を研究する上で基盤となる知見を提供した功績があり、本論文は学位論文として十分価値があるものと認められた次第です。