

# 審査報告書

令和 2 年 2 月 3 日

薬学研究科長

岡 本 正 志 殿

論文審査委員会

主査 教 授 岡 本 正 志



副査 教 授 糟 谷 史 代



教 授 徳 山 尚 吾



本学学位規則第 8 条の規定により論文審査の結果の要旨および学位の授与に  
関し下記のとおり報告致します。

## 記

論文題目	脳卒中後疼痛における上行性痛覚伝導路および 下行性疼痛制御系の機能変容
氏 名	松 浦 渉

## 論文審査の結果の要旨

脳卒中の難治性後遺症の一つとして知られている脳卒中後疼痛 (central post-stroke pain: CPSP) は、中枢性神経障害性疼痛として分類されており、正常状態では痛みと感じない弱い触刺激を痛みと認識するアロディニアなどの発現が認められる。現在、CPSP に対する疼痛発症機序の解明がなされていないことから、有効な治療法も確立していない状況にある。申請者は、本研究において、CPSP の発症機構における上行性痛覚伝導路や下行性疼痛抑制性系の関与について検討した。

第一章では、痛みを脳部位へと伝達する上行性痛覚伝導路の起始部である脊髄と CPSP 発症との関連に注目している。標的分子として、nitric oxide synthetase (NOS) やその調節因子である  $N^{(G)}, N^{(G)}$ -dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1 (DDAH1) に着目し検討を加えた。その結果、両側総頸動脈結紮 (bilateral carotid arteries occlusion: BCAO) 1 日後および 3 日後に認められるアロディニアの発現に、脊髄における NOS の関与が認められた。さらに、BCAO 1 日後の NOS の疼痛制御は DDAH1 によって調節されるものの、3 日後の NOS の作用には関与しないことも示した。本章では、CPSP の発症に、脊髄における NOS 産生が重要な役割を果たすとともに、DDAH1 は CPSP 発症初期に NOS の産生を調整する可能性を明らかにした。

第二章では、BCAO 3 日後の NOS 産生制御機構の解明を目的に、high mobility group box-1 (HMGB1) やその受容体である receptor for advanced glycation end products (RAGE) および toll-like receptor 4 (TLR4) に焦点をあてている。BCAO 3 日後に認められるアロディニアおよび NOS 活性の上昇は、抗 HMGB1 抗体、RAGE および TLR4 アンタゴニストの脊髄腔内投与によって有意に抑制されたことから、脊髄における HMGB1 およびその受容体を介した NOS 機構の変動が CPSP の発症機序に関与していることが示唆された。

第三章では、CPSP と脳から脊髄に向かう下行性疼痛制御系との関連における orexin の関与に着目している。BCAO 3 日後におけるアロディニアは、orexin-A の脳室内投与によって抑制され、その作用は、選択的ノルアドレナリン  $\alpha_2$  および選択的セロトニン 5-HT<sub>1A</sub> 受容体アンタゴニストの脊髄腔投与によって拮抗された。さらに、免疫染色的手法を用いた研究で、BCAO 3 日後の青斑核および大縫線核において、orexin 1 受容体の局在が認められた。Orexin-A 投与後、青斑核および大縫線核領域で c-Fos の発現誘導が増加し、これらの陽性細胞はノルアドレナリン作動性神経マーカーやセロトニン作動性神経マーカーと共局在した。本章では、脳内 orexin-A/orexin 1 受容体機構の変容が、下行性疼痛制御系であるノルアドレナリンおよびセロトニン作動性神経の活性低下を引き起こすことで、CPSP を発症する可能性を見出した。

本研究において、CPSP 発症機構として、上行性痛覚伝導路の起始部である脊髄での DDAH1 および HMGB1 機構を介した NOS 活性の変動が疼痛の増悪に関与することや、orexin 1 受容体を介した下行性疼痛制御系の変容が CPSP の発症に深く関与することを明らかにした。本研究の成果は、CPSP に対する治療戦略の開発研究において新たな概念を導入する契機になり、本研究分野の発展に大いに寄与できると考えられる。

申請者は、主査、副査で構成される論文審査委員会による口頭試問において、本論文の内容および重要性を明確に説明し、かつ質疑に対して的確に対応し、この領域において申請者が十分な知識と経験を有することが確認された。

以上、本審査委員会は、本論文が博士論文に値すると判定し、博士 (薬学) の学位を授与するに相応しいものと認める。