

# 審査報告書

平成 31 年 2 月 12 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 李 英培



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 | 反復ストレス暴露が誘導する慢性疼痛形成機構における<br>脳内脂肪酸—GPR40/FFAR1 の関与 |
| 氏 名  | 相 澤 風 花                                            |

## 論文審査の結果の要旨

本論文では、情動機能異常によって生じる痛みの慢性化メカニズムを解明するために、長鎖脂肪酸受容体の一つである GPR40/FFAR1 に着目し、反復ストレス暴露モデルマウスを用いて下記の検討を行った。

第一章では、GPR40/FFAR1 が情動の制御を担うとされている noradrenaline および serotonin 作動性神経系に発現しているとの報告をもとに、GPR40/FFAR1 を介する機構が情動制御に関与するかについて検討を加えた。その結果、GPR40/FFAR1 欠損マウスにおいて情動機能異常を呈することや、脳部位における noradrenaline 含量に異常な変動をきたすことなどから、GPR40/FFAR1 が noradrenaline 作動性神経を介して情動機能を制御する可能性を示した。

第二章では、GPR40/FFAR1 の内因性アゴニストの遊離部位としてグリア細胞の一つであるアストロサイトに着目し、*in vitro* モデルを構築し、遊離脂肪酸の放出能について検討した。炎症性刺激に応答した反応性アストロサイトは、docosahexaenoic acid (DHA) の遊離能を有することが明らかとなり、脳内アストロサイトからの遊離脂肪酸調節を介して GPR40/FFAR1 シグナルが制御されることを示唆した。

第三章では、社会的敗北ストレス暴露モデルマウスを用いて、情動機能異常の合併が慢性疼痛形成を誘導することを見出した。さらに、脂質イメージングシステムを用いたリン脂質の局在解析を通じて、ストレスの暴露が痛みおよび情動の各責任脳領域において、脂質動態を著明に変化させていることを明らかにした。

第四章では、食餌誘導性 n-3 系脂肪酸欠乏マウスを用いて DHA の減少が、ストレスへの脆弱性や痛みの感受性増大を介して、慢性疼痛の形成および増悪に関与することを見出した。さらに、DHA の標的受容体の一つである GPR40/FFAR1 を脳局所的に阻害することによってストレス暴露によって生じる痛みの慢性化はさらに延長することも示した。

以上から、不安や抑うつ症状を含めた情動機能異常は、脳内における脂質環境の変化、特に DHA の減少による GPR40/FFAR1 シグナル機構の破綻を介して痛みの慢性化に関与することを解明した。本研究は、中枢神経系における GPR40/FFAR1 の新たな生理機能を世界に先駆けて提唱するとともに、脂質シグナル制御を介した慢性疼痛形成機構解明の契機となる革新的な検討であると思われる。近年の慢性疼痛治療の動向として、患者の心理面および社会面を考慮した集学的治療が望まれている。その点において、GPR40/FFAR1 が「痛み」および「情動」を同時に治療可能であるということを示したとの知見は、慢性疼痛の創薬領域において非常に意義深く、今後の研究の発展にも大いに貢献しうるものである。

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。