

氏 名	にしなか たかし 西中 崇
学位（専攻分野の名称）	博 士（薬学）
学 位 記 番 号	薬博甲第1号
学 位 授 与 年 月 日	2016年3月10日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項 (昭和28年文部省令第9号) 該当
審 査 研 究 科	薬学研究科
学 位 論 文 題 目	幼少期ストレス負荷後の成熟期における神経障害性疼痛の 増悪機構の解明
論 文 審 査 委 員	主 査 教 授 李 英 培 副 査 教 授 久 米 典 昭 副 査 教 授 白 川 晶 一 副 査 教 授 徳 山 尚 吾

## 論文審査の結果の要旨

痛みの慢性化につながる精神的・心理的な要因の一つとして幼少期の養育環境が挙げられ、近年、それらを原因とする慢性疼痛患者が増加する傾向にあることから社会的関心が高まっている。本論文は、成熟期における神経障害性疼痛に対する幼少期ストレス負荷の影響に関与する因子の探索ならびに脳内神経機能の変化について解明を試みたものである。

第一章では、マウスを用いて幼少期ストレス負荷後の成熟期における神経障害性疼痛に対する影響を解析した。幼少期ストレスとして、母子分離と隔離飼育ストレスを組み合わせたモデル (maternal separation and social isolation; MSSI) を用いた。MSSI を負荷したマウスでは、成熟期において情動機能の障害が認められ、一部の行動変化には性差がみられた。MSSI は機械的・熱的刺激による疼痛行動には影響しなかったが、坐骨神経の障害によって引き起こされた神経障害性疼痛を増強させた。さらに、MSSI は雌性マウスにおいてのみ神経障害性疼痛後の情動機能の障害を増悪させた。本章において、幼少期ストレスとして用いた MSSI が、成熟期における神経障害性疼痛を増悪させることを明らかにした。

第二章では、情動機能の調節に関与していることが知られている brain derived neurotrophic factor (BDNF) に着目した。MSSI 直後の幼少期において BDNF 発現の変動が認められ、さらに、その発現変動には性差がみられた。一方、成熟期では神経障害性疼痛の増悪がみられたが、BDNF 発現量に対する MSSI の影響は認められなかった。したがって、神経障害性疼痛後の情動障害における性差は幼少期ストレス負荷直後の脳内 BDNF の発現変動が関与していることが推察された。

第三章では、MSSI による神経障害性疼痛の増悪が認められるマウスでは、痛みや情動機能の調節に関与する脳領域において神経細胞の活性化マーカーであるリン酸化 extracellular signal-regulated kinase (p-ERK) 陽性細胞が増加していた。内側前頭前皮質や側坐核では雌性マウスにおいてのみ MSSI による p-ERK 陽性細胞数の増加がみられ、室傍核や扁桃体では雄性ならびに雌性マウスにおいて p-ERK 陽性細胞数の増加が認められた。一方、内側前頭前皮質において雄性マウスではドパミン受容体、雌性マウスでは NMDA 受容体の発現が変化しており、p-ERK 発現の変動と関連することが示唆された。

本研究において、幼少期に受ける過度のストレスが、痛みが増悪・慢性化する機構の形成に寄与することが示された。また、この形成機序に関与する脳内活性分子として BDNF、さらには、脳内領域として、痛みや情動機能の制御に関連が深いとされる内側前頭前皮質、側坐核、室傍核および扁桃体が重要な役割を果たすことが明らかになった。以上、動物モデルにおいて幼少期ストレス負荷による成熟期の神経障害性疼痛が増強することを示し、その形成機序に関与する物質的基盤の一部を明らかにした点において意義ある成果と考えられる。さらに、今回確立した幼少期ストレスモデルを応用することによって、痛みの増悪あるいは慢性化機構のさらなる解明、慢性疼痛緩和の治療への応用にもつながることが期待される。

本論文申請者は、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、本論文の内容と重要性について明確に説明し、それらに関連する質疑にも的確に対応ができていたことから、申請者がこの領域において十分な知識と経験を有することを確認できた。

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）の学位を授与することに相応しいものと認める。