



Title	The role of RNA editing of the serotonin 2C receptor in a rat model of oro-facial neuropathic pain
Author(s)	中江, 文
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49867
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について こちら をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	なかえあや文 中江文
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 22413 号
学位授与年月日	平成20年8月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	The role of RNA editing of the serotonin 2C receptor in a rat model of oro-facial neuropathic pain (ラット顔面痛モデルにおけるセロトニン2C受容体RNA編集の役割)
論文審査委員	(主査) 教授 眞下 節 (副査) 教授 吉峰 俊樹 教授 武田 雅俊

論文内容の要旨

〔目的〕

ラット顔面痛モデルにおいて下行性疼痛抑制系に関与するセロトニン受容体、なかでもセロトニン2C受容体RNA編集がどのように関与するかを明らかにすることを目的とした。

〔方法ならびに成績〕

オスのSDラットを用いて眼窩下神経結紮モデル手術と、シャム手術を行い、術後7日目、14日目、21日目、28日目にその疼痛行動の評価を von Frey Filament で疼痛閾値を調べることによって行った。コントロールとして手術を行わないラットを使用した。その結果、モデル群においてシャム群、ナイーブ群に比し手術後14日目に有意に疼痛閾値の低下を認めた。さらに、術後14日目に疼痛行動の見られた個体に対し、選択的セロトニン再取り込み阻害薬であるフルボキサミン 30mg/kg の腹腔内投与を2週間行った。その結果投薬を行わなかったモデル群に比し、投薬を行ったモデル群は疼痛閾値の有意な上昇を認めた。

術後28日目にすべての群の三叉神経脊髄路核を含む頸部脊髄の取り出しを

左右に分けて行い、まず、セロトニン2C受容体のmRNAの定量を行ったところ、すべての群間で有意な差を認めなかった。さらに、セロトニン2C受容体のRNA編集の解析をサブクローニング法で行ったところABCDEの5つのサイトのうち、ABの2箇所において、モデル手術を行った個体の障害側に当たるサンプルでのみ編集率の低下を認めた。それに伴い、受容体機能の高いパターンの増加、受容体機能の低いパターンの減少を認めた。ナイーブ、シャム手術を行った個体ではその変化を認めなかった。そして、その変化はフルボキサミンの投与により消失した。

〔総括〕

RNA編集とは、ゲノムから転写が起こる前の段階で遺伝情報の編集が起こり、結果として作り出される蛋白の構造が変化するものである。その変化は非常に短時間で起こるもので、様々な環境因子の関与が考えられているが詳細は明らかになっていない。セロトニン2C受容体のRNA編集はその編集部位が受容体機能に密接にかかわるG蛋白結合部位に起こることから主に精神科領域でうつ病との関連で研究されてきた。

脊髄においてセロトニンを介する経路は下行性疼痛抑制系として働くことが知られている。従って、セロトニン受容体のRNA編集によりその伝達に変化し、疼痛行動と何らかの関与が起こることが十分に予想された。さらに、うつ病の動物モデルにおいて、セロトニン選択的再取り込み阻害薬によって、その編集率が変化することが明らかになっていたことと、疼痛患者に対し同様の薬剤が効果を示すことがあることから、今回フルボキサミンの投与を行い、その行動学的変化と編集率の変化との関連を明らかにする研究を行った。

結果として、疼痛モデルの障害側に一致する脊髄で、よりセロトニンの親和性の高いパターンの受容体が増え、低いパターンの受容体が減少したこと、さらに、その変化が疼痛行動の抑制されたフルボキサミン投与群で消失したことにより、セロトニン2C受容体のRNA編集は下行性疼痛抑制系を賦活する、すなわち、セロトニン伝達をスムーズに行わせる方向に働く、身体の適応性変

化であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

顔面痛モデルを用いた、セロトニン2C受容体のRNA編集の臨床的意義についての検討が行われた。RNA編集とはゲノムから転写が起こる前の段階で遺伝情報の編集が起こり、結果として作り出される蛋白の構造が変化するものである。セロトニン2C受容体はその編集部位が受容体機能に密接にかかわるG蛋白結合部位に起こり、編集が起こるほど受容体機能の低下がおこる。今回なされた検討では、疼痛行動が見られた個体の三叉神経脊髄路核を含む頸部脊髄の障害側で編集率の有意な低下を認め、受容体機能の改善が認められ、その変化はフルボキサミンにより疼痛行動の減弱を認めた個体で消失傾向にあった。セロトニン2C受容体の臨床的意義は、適応性変化による鎮痛そのものに直接にかかわっている可能性と、ノルアドレナリン系の賦活による鎮痛を間接的に反映している可能性が考えられた。この研究は学位の授与に値すると考えられる。