

Title	環境要因誘発統合失調症モデルマウスの痛覚鈍麻に関する神経薬理学的研究
Author(s)	堀口, 直剛
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/60080">https://hdl.handle.net/11094/60080</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

【19】

氏名	堀口直剛
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第25971号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科応用医療薬科学専攻
学位論文名	環境要因誘発統合失調症モデルマウスの痛覚鈍麻に関する神経薬理学的研究
論文審査委員	(主査) 教授 松田 敏夫 (副査) 教授 橋本 均 教授 藤尾 慈 教授 上島 悦子

#### 論文内容の要旨

統合失調症は、陽性症状（幻覚や妄想）、陰性症状（感情の平板化や意欲低下）、認知機能障害を三大症状とする精神疾患であるが、高い割合で身体疾患の併発すなわち身体合併症が認められる。統合失調症患者の身体合併症は、早期発見の困難さから重篤化するケースが多く、その原因の一つとして痛みに対する感受性の低下、すなわち痛覚鈍麻の関与が挙げられている。例えば、統合失調症患者は激痛を伴う消化管穿孔を自覚しないという古くからの症例報告に加え、近年の健常人との比較研究および後ろ向き疫学調査により、侵害性熱刺激による急性痛に対する感受性低下、ならびに慢性痛保有率の低さが報告されている。このように、統合失調症患者では急性痛および慢性痛に対して痛み感受性が低下していることが示されているが、痛み感受性変化に関わる分子基盤は未だ不明である。

発育期環境要因仮説に基づいた統合失調症モデル動物の一つである長期隔離飼育を施した齧歯動物では、統合失調症の臨床所見と一致して、侵害性熱刺激に対する痛み感受性が低下していることが報告されている。しかしながら、モデル動物において侵害性熱刺激以外の化学的刺激や慢性痛に対する痛み感受性については検討されておらず、痛み感受性変化に関わる分子機序については不明であった。本研究では、統合失調症患者で見られる痛覚鈍麻の分子基盤を解明する目的で、長期隔離飼育マウスにおける痛み感受性変化を解析し、その分子機序を追究した。

長期隔離飼育マウスの熱刺激による急性痛に関して、テイルフリック試験およびプランター試験では感受性変化は認められなかったが、ホットプレート試験においては感受性低下を認めた。テイルフリック試験およびプランター試験における熱刺激からの逃避行動は脊髄反射によるが、ホットプレート試験における熱刺激からの逃避行動は脊髄反射ではなく上位中枢を介する反応であることから、長期隔離飼育マウスの痛覚鈍麻には脊髄より上位の中枢レベルでの変化が関与していることが示唆された。また、長期隔離飼育マウスの化学的刺激による急性痛に関しては、酢酸ライジング試験およびカプサイシン誘発痛試験において感受性低下を認めた。カプサイシン受容体である TRPV1 は、主に C 線維に発現してポリモーダル侵害受容器として機能し、TRPV1 アンタゴニストが熱刺激および化学的刺激による痛みに対して鎮痛作用を示すことが報告されている。したがって、長期隔離飼育マウスの痛み感受性の低下は、TRPV1 の機能低下あるいは C 線維を介する痛覚伝達障害によっておこることが考えられた。さらに、長期隔離飼育マウスの慢性痛の解析では、フロイント完全アジュバント(FCA)モデルでの熱性痛覚過敏の変化は認められなかったが、アロディニアが減弱していることを見いだした。これらの成績から、長期隔離飼育マウスは、侵害性熱刺激に加え、化学的侵害刺激による急性痛および慢性痛の痛み感受性が低下していることを明らかにした。

長期隔離飼育マウスにおいて、TRPV1 機能の指標とされるカプサイシン誘発血管透過性亢進作用の変化は認められなかった。本成績は、長期隔離飼育マウスの痛み感受性の低下が TRPV1 機能の変化に起因しないことを示唆する。c-Fos タンパク質の発現を指標として行ったカプサイシン誘発神経細胞活動の解析において、上行性痛覚伝達経路の主要部位である脊髄では長期隔離飼育による影響は認められず、大脳皮質体性感覚野では長期隔離飼育によりカプサイシン刺激時の神経細胞活動が亢進していた。すなわち上行性痛覚伝達経路は低下しておらず、むしろ亢進していると考えられた。一方、下行性痛覚抑制経路の主要部位である前部帯状回皮質、中脳水道周囲灰白質及び吻側延髄腹内側部(RVM)では、カプサイシン刺激の有無に関わらず、長期隔離飼育により神経細胞活動が顕著に亢進していることを見出した。したがって、長期隔離飼育マウスの痛み感受性の低下は、上行性痛覚伝達経路の機能変化に起因せず、下行性痛覚抑制経路の賦活化により発現していることが示唆された。

下行性痛覚抑制経路では、RVM および青斑核それぞれを起始核としてセロトニン(5-HT)神経およびノルアドレナリン(NA)神経が脊髄に投射しており、脊髄に発現する 5-HT<sub>1A</sub>、

5-HT<sub>2</sub>、アドレナリン  $\alpha_1$  および  $\alpha_2$  受容体が痛みの制御に重要な役割を果たしている。そこで、長期隔離飼育マウスの下行性痛覚抑制経路の賦活化に関わる神経系について、5-HT および NA 受容体サブタイプに対するリガンドを用いて解析した。カプサイシン誘発急性痛に対する長期隔離飼育マウスの感受性低下は、5-HT<sub>2</sub>、 $\alpha_1$  および  $\alpha_2$  受容体アンタゴニストにより影響を受けず、5-HT<sub>1A</sub> 受容体アンタゴニストである WAY100635 により抑制された。WAY100635 の脊髄内投与は、長期隔離飼育マウスの急性痛に対する感受性低下ならびに FCA 誘発アロディニア(慢性痛)の減弱を抑制した。一方、長期隔離飼育により脊髄 5-HT<sub>1A</sub> 受容体 mRNA の発現量変化は認められなかった。これらの成績より、急性痛および慢性痛に対する長期隔離飼育マウスの感受性低下が脊髄 5-HT<sub>1A</sub> 受容体の活性化に起因することが示唆され、さらに、本活性化は、受容体の発現レベル増加ではなく、脊髄へ投射する 5-HT 神経系の伝達亢進に起因することが考えられた。

以上、長期隔離飼育マウスでは、侵害性熱刺激のみならず、化学的侵害刺激が誘発する急性痛及び FCA 誘発アロディニアを指標とする慢性痛に対しても痛み感受性が低下していることを明らかとした。また、その分子機序に、TRPV1 および上行性痛覚伝達経路の機能変化は関与しておらず、下行性痛覚抑制経路の賦活化が重要な役割を果たしていることを見いだした。さらに、急性痛および慢性痛に対する長期隔離飼育マウスの感受性低下に脊髄 5-HT<sub>1A</sub> 受容体の活性化が重要であることを明らかにした。今後のさらなる研究により、統合失調症の主症状と痛覚鈍麻の関連性のみならず、これらの病態発現の根底に関わる分子基盤が解明され、痛覚鈍麻の改善に着目した新たな統合失調症の治療薬の開発や身体合併症の対処法確立へ繋がることを期待したい。

#### 論文審査の結果の要旨

統合失調症は、陽性症状(幻覚や妄想)、陰性症状(感情の平板化や意欲低下)、認知機能障害を三大症状とする精神疾患であるが、高い割合で身体疾患の併発すなわち身体合併症が認められる。統合失調症患者の身体合併症は、早期発見の困難さから重篤化するケースが多く、その原因の一つとして痛みに対する感受性の低下、すなわち痛覚鈍麻の関与が挙げられている。統合失調症患者では急性痛および慢性痛に対して痛み感受性が低下していることが示されているが、痛み感受性変化に関わる分子基盤は未だ不明である。発育期環境要因仮説に基づいた統合失調症モデル動物の一つである長期隔離飼育を施した齧歯動物では、統合失調症の臨床所見と一致して、侵害性熱刺激に対する痛み感受性が低下していることが報告されている。しかしながら、モデル動物において侵害性熱刺激以外の化学的刺激や慢性痛に対する痛み感受性については検討されておらず、痛み感受性変化に関わる分子機序については不明であった。本研究では、統合失調症患者で見られる痛覚鈍麻の分子基盤を解明する目的で、長期隔離飼育マウスにおける痛み感受性変

化を解析し、その分子機序を追究した。その結果、長期隔離飼育マウスは、侵害性熱刺激に加え、化学的侵害刺激による急性痛および慢性痛の痛み感受性が低下していること、長期隔離飼育マウスの痛み感受性の低下は、上行性痛覚伝達経路の機能変化に起因せず、下行性痛覚抑制経路の賦活化により発現していること、さらにその感受性低下が、5-HT<sub>1A</sub>受容体アンタゴニストより抑制されることを明らかにした。これらの成績は、急性痛および慢性痛に対する長期隔離飼育マウスの痛み感受性低下が下行性痛覚抑制経路の賦活化、特に脊髄5-HT<sub>1A</sub>受容体の活性化が重要であることを示しており、痛覚鈍麻の改善に着目した新たな統合失調症の治療薬の開発や身体合併症の対処法確立に貢献するものと考えられ、博士（薬学）の学位授与に十分値するものと評価できる。