OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Anti-nociceptive and anxiolytic effects of systemic flupirtine and its direct inhibitory actions on in vivo neuronal mechanical sensory responses in the adult rat anterior cingulate cortex
Author(s)	松本, 悠
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/82084
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	松本　悠
論文題名 Title	Anti-nociceptive and anxiolytic effects of systemic flupirtine and its direct inhibitory actions on *in vivo* neuronal mechanical sensory responses in the adult rat anterior cingulate cortex (フルピルチンの抗侵害・抗不安作用とラット前帯状回における神経感覚反応抑制作用)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

疼痛管理において、作用機序の異なる鎮痛方法を組み合わせるmultimodal analgesiaが推奨されている。フルピルチンは非麻薬性であり、非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)にも含まれない鎮痛薬として、ヨーロッパを中心に使用されている。しかしながら、世界的な注目は低くその鎮痛効果の作用機序は十分に検討されていない。また、最近では不安などの疼痛に関連する情動と感覚反応としての疼痛の相互関係が注目されている。本研究では、疼痛と情動をつかさどる前帯状回におけるフルピルチンの作用とそのメカニズムについて検討した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

ラットにおいて、von Frey test、Elevated plus maze testを行った。フルピルチン投与によりそれぞれ逃避行動閾値の有意な増加と不安様行動の有意な減少を認め、フルピルチンの抗侵害作用に加え抗不安効果を明らかにした。次に、麻酔下に細胞外記録を行い前帯状回の自発的神経活動と刺激に応じた神経活動の増加を記録した。そして、フルピルチンを全身投与または前帯状回への局所投与を行ったところ、前帯状回における自発性・刺激誘発性の神経活動が有意に抑制された。この抑制作用メカニズム解明のため、脳スライスを使用したwhole-cell patch-clamp recordingを行った。結果、治療濃度のフルピルチンは前帯状回の錐体細胞において抑制性シナプス後電流のdecay timeを有意に延長した。

〔総　括(Conclusion)〕

フルピルチンは、$GABA_A$受容体を介したシナプス電流を増強させることで前帯状回における自発性・刺激誘発性の神経活動を抑制する。また、フルピルチンの前帯状回における作用により、疼痛反応や疼痛に関連する情動が緩和されることが示唆される。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　松本　悠

	（職）	氏　名	
論文審査担当者	主　査　大阪大学教授	藤野裕士	㊞
	副　査　大阪大学教授	望月秀樹	㊞
	副　査　大阪大学教授	普島昌彦	㊞

論文審査の結果の要旨

疼痛管理において、作用機序の異なる鎮痛薬を組み合わせるmultimodal analgesiaが推奨されている。フルピルチンは非麻薬性であり、非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)にも含まれない鎮痛薬として、ヨーロッパを中心に使用されている。しかしながら、世界的な注目は低くその鎮痛効果の作用機序は十分に検討されていない。本研究では、疼痛と情動をつかさどる前帯状回におけるフルピルチンの作用を明らかにした。

ラットにおいて、von Frey test、Elevated plus maze testを行いフルピルチンの抗侵害・抗不安効果を確認した。次に、麻酔下に細胞外記録を行い前帯状回の自発的神経活動と刺激に応じた神経活動の増加を記録した。そして、フルピルチンの全身投与または前帯状回への局所投与を行ったところ、前帯状回における自発性・刺激誘発性の神経活動が有意に抑制された。この抑制作用メカニズム解明のため、脳スライスを使用したwhole-cell patch-clamp recordingを行った。結果、治療濃度のフルピルチンは前帯状回の錐体細胞において抑制性シナプス後電流のdecay timeを有意に延長した。

以上より、フルピルチンは、$GABA_A$受容体を介したシナプス電流を増強させることで前帯状回における自発性・刺激誘発性の神経活動を抑制することが示唆された。

当該内容は、学位に値するものと認める。