

氏名 中塚 洸輔
授与した学位 博士
専攻分野の名称 医学
学位授与番号 博 甲第 6552 号
学位授与の日付 2022 年 3 月 25 日
学位授与の要件 医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻
(学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目 Intrathecal Administration of the $\alpha 1$ Adrenergic Antagonist Phentolamine Upregulates Spinal GLT-1 and Improves Mirror Image Pain in SNI Model Rats
($\alpha 1$ アドレナリン拮抗薬のフェントラミンの脊髄投与は脊髄 GLT-1 を増加させ、SNI モデルラットのミラーイメージペインを改善する)

論文審査委員 教授 浅沼幹人 教授 尾崎敏文 准教授 山下 徹

学位論文内容の要旨

ミラーイメージペイン(MIP)とは外傷や炎症が生じた際に反対側に生じるアロディニアや疼痛であり、メカニズムについては様々な議論がなされている。以前の当研究室の論文で MIP と Glutamate transporter-1(GLT-1)と α -adrenergic receptor(AR)の関係性が示唆されたため、今回 *in vitro* 及び *in vivo* で詳細な関係性を研究した。

Rat primary astrocyte にノルアドレナリンを投与すると GLT-1 mRNA の発現は減少し、 $\alpha 1$ -AR 拮抗薬を投与すると完全に回復する。一方、 $\alpha 1A$ -AR 拮抗薬や $\alpha 1D$ -AR 拮抗薬を投与すると部分的な回復に留まる。

次に naïve ラットと spared nerve injury(SNI)モデルラットの脊髄での GLT-1 タンパクの発現量を比較すると、SNI モデルラットで両側の発現量の低下を認めた。これは以前の論文の mRNA の変化と一致している。また SNI モデルラットにフェントラミンを髄腔内投与すると naïve ラットに比べ MIP 側の GLT-1 タンパクのみ有意に増加した。

SNI モデルラットに髄腔内投与用カテーテルを留置し連日生理食塩水、フェントラミン 100 μ g、200 μ g を投与すると 200 μ g 群のみ MIP 側の 50%疼痛閾値の改善を認めた。以上から $\alpha 1$ -AR に影響することで GLT-1 を増加させ、MIP が改善することが推測される。

論文審査結果の要旨

外傷や炎症が生じた際に反対側に生じるアロディニアや疼痛であるミラーイメージペイン(MIP)において、ラット spared nerve injury (SNI)神経障害性疼痛モデル脊髄後角におけるグルタミン酸トランスポーター(GLT-1)の発現低下とアストロサイトでの GLT-1 発現がノルエピネフリンにより $\alpha 1$ アドレナリン受容体($\alpha 1R$)を介して抑制されることが報告されている。

本研究では、ラット培養アストロサイトおよび SNI モデルを用いて、MIP と GLT-1 発現と $\alpha 1$ アドレナリン受容体との関係についてさらに詳細に検討した。培養アストロサイトでのノルエピネフリンによる GLT-1 発現の減少が $\alpha 1R$ 、とくに $\alpha 1AR$ 、 $\alpha 1DR$ を介することを見出した。SNI モデルでは両側脊髄後角において GLT-1 が減少するが、 $\alpha 1R$ 拮抗薬フェントラミン髄腔内投与により MIP 側での GLT-1 が有意に増加し、MIP 側での疼痛閾値が改善することを明らかにした。

委員からは、 $\alpha 1R$ から GLT-1 低下に至るメカニズムについての質問、水道周囲での GLT-1 の変化についての質問があった。また、SNI モデル脊髄のスライス培養での障害側、反対側でのアストロサイト GLT-1 発現への $\alpha 1R$ リガンドの効果についての検討、SNI モデル脊髄後角で変化する因子の網羅的解析を期待するとのコメントがあった。

本研究は、アストロサイトの $\alpha 1R$ および GLT-1 が慢性疼痛の治療ターゲットになる可能性を示すものとして、臨床的に意義深く価値のある業績である。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。