HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	慢性痛による情動変容における拡張扁桃体の可塑的変化の役割［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	山内, 直紀
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第14402号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81816
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Naoki_Yamauchi_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士（薬科学）　氏 名　山 内 直 紀

審査担当者	主査	教 授	南 雅 文
	副査	特任教授	鈴 木 利 治
	副査	准教授	多 留 偉 功
	副査	講 師	天 野 大 樹

学 位 論 文 題 名

慢性痛による情動変容における拡張扁桃体の可塑的変化の役割

博士学位論文審査等の結果について（報告）

痛みが引き起こす不安や嫌悪などの負情動は、身体への危険を警告する信号として重要な役割を果たすが、慢性痛においては警告信号としての役割を果たし終えた痛みが、うつ病や不安障害などの精神疾患の引き金になると考えられている。実際に、慢性痛と精神疾患には高い併存率が報告されている。慢性痛による情動変容の神経機構の解明は、慢性痛や精神疾患に対する有効な治療戦略の構築に役立つことが期待されるが、その研究は未だ緒に就いたばかりである。

本論文は、このような現況において、分界条床核（bed nucleus of the stria terminalis, BNST）と呼ばれる脳領域に着目し、電気生理学的手法と行動薬理学的手法に加え、光遺伝学や化学遺伝学などの先端的な研究手法を用いて、慢性痛による情動変容、特に、不安情動亢進の神経機構を明らかにすることを目的としたものである。

坐骨神経を結紮することで慢性痛モデルマウスを作製し、高架式十字迷路試験および明暗箱試験により、不安様行動が亢進していることを確認した後、電気生理学的手法により、外側視床下部（lateral hypothalamus, LH）に投射するBNSTニューロン（LH投射型BNSTニューロン）へのシナプス伝達を調べ、慢性痛モデルマウスでは、LH投射型BNSTニューロンに対する抑制性シナプス伝達が増強していることを新たに見いだした。LH投射型BNSTニューロンの抑制が、慢性痛による不安様行動亢進と関連しているかを調べるため、化学遺伝学的手法を用いて、健常動物のLH投射型BNSTニューロンを人為的に抑制し、不安様行動が亢進するか否かを検討したところ、高架式十字迷路試験および明暗箱試験において不安様行動亢進が観察された。さらに、LH投射型BNSTニューロンの活性化が、慢性痛による不安様行動亢進を軽減させるかを調べるため、化学遺伝学的手法を用いて、慢性痛モデル動物のLH投射型BNSTニューロンを人為的に活性化させたところ、高架式十字迷路試験および明暗箱試験において不安様行動の軽減が観察された。これら一連の結果から、慢性痛によるLH投射型BNSTニューロンの出力低下が不安様行動を亢進させることが考えられた。

次に、慢性痛によりLH投射型BNSTニューロンへの抑制性シナプス伝達が増強するメカ

ニズムについて調べた。著者は、「慢性痛により BNST 内の抑制性介在神経の興奮性が増大することで、LH 投射型 BNST ニューロンへの抑制性入力が増強される」との仮説をたて、BNST 内の抑制性介在神経の活動を選択的に操作するため、神経ペプチドである CART（Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript）の前駆体である Cartpt のプロモーター制御下で Cre レコンビナーゼを発現するトランスジェニックマウスを用いた。BNST 内の CART 陽性ニューロン（$BNST^{CART}$ ニューロン）に Cre 依存的に光感受性イオンチャネルであるチャネルロドプシン 2 を発現させたマウスより作製した脳スライスを用いた電気生理学的解析により、$BNST^{CART}$ ニューロンの選択的活性化が、記録した LH 投射型 BSNT ニューロンの 83.3%（18 細胞中 15 細胞）で抑制性シナプス伝達を生じさせることが明らかとなった。さらに、慢性痛により $BNST^{CART}$ ニューロンの興奮性が増大するかを検討したところ、慢性痛モデルマウスでは発火閾値および基電流が小さいことが明らかとなった。以上より、慢性痛時には、BNST 内の抑制性介在神経である $BNST^{CART}$ ニューロンの興奮性が増大し活動が上昇することにより、LH 投射型 BSNT ニューロンへの抑制性入力が増大することが示された。最後に、慢性痛による $BNST^{CART}$ ニューロンの興奮性増加が、不安様行動亢進に関与しているか否かを検討するため、化学遺伝学的手法により $BNST^{CART}$ ニューロンを選択的に抑制した。慢性痛モデル動物の $BNST^{CART}$ ニューロンの選択的抑制により、LH 投射型 BSNT ニューロンへの抑制性入力が減少するとともに、高架式十字迷路試験において不安様行動が減弱した。

これを要するに、著者は、慢性痛による不安情動亢進の神経機構について、慢性痛時に BNST 内抑制性介在神経の興奮性が増大し、LH 投射型 BNST ニューロンへの抑制性シナプス伝達が増強することが重要な役割を果たしているという新知見を得たものであり、慢性痛と精神疾患に共通する神経基盤の理解に貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士（薬科学）の学位を授与される資格あるものと認める。