

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	石田 公美子
論文審査担当者	主 査 山田 充彦教授 副 査 森泉 哲次教授 ・ 加藤 博之教授
論文題目	Calcitonin gene-related peptide is involved in inflammatory pain but not in postoperative pain (カルシトニン遺伝子関連ペプチドは炎症性疼痛に関与するが術後痛には関与しない。)
(論文の内容の要旨)	<p>【背景】カルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene-related peptide: CGRP) は、37 個のアミノ酸からなるポリペプチドであり、末梢神経から中枢神経に広く存在し、痛みシグナルの伝達・修飾に関与する。CGRP は αCGRP と βCGRP の 2 種類が知られているが、神経系には主として αCGRP が存在する。過去の研究ではカルシトニンと αCGRP の両遺伝子を欠損したマウスが用いられたが、カルシトニン自体も痛みの修飾に関与しているため、αCGRP の痛みに対する関与の詳細は未だ明らかになっていない。そこで本研究では、独自に作製されたカルシトニンは正常でありながら、αCGRP のみ特異的に欠損した (αCGRPKO) マウスを用いて、術後痛および炎症性疼痛モデルにおける αCGRP の関与を検討した。</p> <p>【方法】本研究には、αCGRPKO マウスと野生型マウス (129SVJ/B6 系統) を用いた。術後痛モデルとして足底切開モデルを用いた。ハロセン麻酔下に右後肢足底皮膚・筋膜を 6mm 切開し、さらに深部筋肉を牽引し一部切開した。創部は 2 針縫合した。炎症性疼痛モデル作製のために、ハロセン麻酔下に 30 G 注射針を用いて Complete Freund's adjuvant (CFA) 20 μL を右後肢皮下に投与した。2 種類の疼痛モデルにおいて、後肢径の測定と、自発痛の指標である Guarding pain score (GPS)、von Frey フィラメントを用いた機械刺激に対する逃避閾値、輻射熱刺激装置を用いた熱刺激に対する逃避潜時の時間的变化を記録した。また、CGRP 受容体拮抗薬である CGRP₈₋₃₇ を腰部くも膜下あるいは後肢皮下炎症部位へ投与し、熱刺激に対する逃避潜時の時間的变化を測定した。さらに、免疫組織染色により、脊髄後角における CGRP の発現と神経活動性の指標の一つである c-Fos の発現を評価した。</p> <p>【結果】患側の後肢径は、術後痛、炎症性疼痛モデルともに、αCGRPKO マウスと野生型マウス間に差は見られなかった。行動試験において、術後痛モデルでは、αCGRPKO マウスと野生型マウスで自発痛、機械性痛覚過敏、熱性痛覚過敏に差がなかった。一方、炎症性疼痛モデルでは、αCGRPKO マウスにおいて、モデル作製 24 時間以降の自発痛、熱性痛覚過敏が減弱したが、機械性痛覚過敏は両マウス間に差はなかった。また CGRP₈₋₃₇ の脊髄くも膜下投与により、野生型マウスの炎症性熱性痛覚過敏は用量依存性に減弱したが、後肢皮下炎症部位への局所投与では変化がなかった。免疫組織染色において、野生型マウスの炎症性疼痛モデル作製 24 時間後には、健側と比較して患側で L4-5 レベル脊髄後角における CGRP 発現が有意に増加し、c-Fos 陽性細胞数も増加していた。</p> <p>【考察】本研究では、炎症性疼痛モデル作製 24 時間以降、αCGRPKO マウスで、自発痛と熱性痛覚過敏が弱く、さらに野生型マウスへの CGRP 受容体拮抗薬の脊髄くも膜下投与により熱性痛覚過敏が緩和された。また、炎症性疼痛モデル作製 24 時間後、野生型マウスの脊髄後角で、CGRP の発現が増加しており、活動性の高い神経細胞も増加していた。これらの結果は、炎</p>

症性が進展した際の自発痛と熱性痛覚過敏に対して、脊髄における CGRP がそれらを増悪させることを示唆する。一方、術後痛の自発痛や熱性痛覚過敏に対する α CGRP の関与はなかった。また、術後痛モデルと炎症性疼痛モデルに生ずる後肢径増加、機械性痛覚過敏への α CGRP の関与はなかった。術後痛と炎症性疼痛は後肢径増加、自発痛、熱性痛覚過敏、機械性痛覚過敏と同様な徴候を示すが、 α CGRP が関与するメカニズムは両者で異なる。 α CGRP は疼痛を引き起こす病態および刺激のモダリティと、炎症の段階の違いにより関与が異なることが示唆された。