

氏名(生年月日) **いと み やす お**
糸 見 安 生 (1982年5月1日)

学位の種類 博士(薬学)

学位記番号 論博薬 第223号

学位授与の日付 2021年9月30日

学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当

学位論文題目 反復寒冷ストレス負荷により誘起されるラット体性痛・内臓痛における下行性疼痛抑制系の機能解析および各種薬剤の薬効評価

論文審査委員 (主査) 教授 加藤 伸一

(副査) 教授 中田 徹男

(副査) 教授 高田 和幸

論文内容の要旨

線維筋痛症 (Fibromyalgia, FM) は、体性痛を主訴とする全身性の慢性疼痛疾患であり、一方、過敏性腸症候群 (Irritable Bowel Syndrome, IBS) は、内臓痛を主訴とする機能性消化管疾患である。これら両疾患の発症や症状悪化にはストレスが深く関与しており、またこれら両疾患は高頻度で併発していることが知られている。近年、FM および IBS の病態に下行性疼痛抑制系の機能異常が関与していることが報告されている。反復寒冷 (Specific Alteration of Rhythm in Temperature, SART) ストレス負荷モデルは、FM の疼痛症状と類似していることが示されているが、下行性疼痛抑制系や内臓痛の解析および IBS 病態との関連については詳細に検討されていない。本研究では、広範囲侵害抑制調節 (Diffuse Noxious Inhibitory Controls, DNIC) の反応を用いて、SART ラットにおける下行性疼痛抑制系の機能変化を体性痛および内臓痛の観点から検討した。さらに、体性痛および内臓痛を薬理的に解析することで、本モデルの FM および IBS 病態モデルとしての有用性について検証した。

第1章：SART ストレス負荷モデルの体性痛における下行性疼痛抑制系の機能解析

下行性疼痛抑制系の機能解析法のひとつに、異所性の侵害刺激により遠隔部の痛みが減弱する DNIC 反応が知られている。本章では、DNIC 反応を用いて SART ラットの体性痛における下行性疼痛抑制系の評価および体性痛の薬理的解析を行うことで、本モデルの FM 病態モデルとしての有用性を検証した。なお、DNIC を検出するための異所性刺激には capsaicin 前肢足処置を、また疼痛反応の評価には von Frey filament による機械的刺激および Neurometer による知覚神経線維選択的電気刺激をそれぞれ用いた。

初めに正常ラットにおいて、体性痛における DNIC 反応の検出を試みたところ、capsaicin 前肢足処置は、機械的刺激および知覚神経線維選択的電気刺激による後肢足の逃避反応閾値を上昇させた。すなわち、本条件によって DNIC 反応が誘起されることを認めた。この反応閾値の上昇は、naloxone (μ オピオイド受容体拮抗薬)、yohimbine ($\alpha 2$ 受容体拮抗薬) および WAY-100635 (5-HT_{1A} 受容体拮抗薬) により著明に抑制されたことから、この DNIC 反応に μ オピオイド、 $\alpha 2$ および 5-HT_{1A} が関与してい

ることが判明した。SART を4日間負荷したラット (SART ラット) では、機械的刺激および電気刺激に対する痛覚閾値の低下が観察され、この状態は少なくとも12日間持続した。SART ラットにおいて DNIC 反応を評価したところ、capsaicin 処置による痛覚閾値の上昇は全く認められなかった。Neurometer を用いた疼痛試験では、SART ラットにおける DNIC 反応の消失は、侵害受容線維である A δ および C 線維において認められたが、非侵害性の A β 線維では認められなかった。SART ラットにおける痛覚過敏は、FM 治療薬として FDA から承認されている pregabalin ($\alpha 2\delta$ リガンド) および duloxetine (SNRI) により有意に改善したが、naproxen (NSAID) は何ら抑制効果を示さなかった。これらの薬剤反応性は、一般的に知られている FM 患者の疼痛に対するものと同様であった。

本章では、DNIC 反応の消失すなわち下行性疼痛抑制系の異常および臨床と類似した薬物応答性を証明することにより、SART ラットが FM 患者の病態を一部反映し、鎮痛薬評価に適した有用な慢性疼痛モデルであることを明らかにした。また、SART ラットにおける DNIC 反応の消失にみられる下行性疼痛抑制系の異常は、A δ および C 線維を介した経路が関与していると推察される。

第2章：SART ストレス負荷ラットの内臓痛における下行性疼痛抑制系の機能解析

一部の IBS 患者では FM を併発していること、また両疾患では下行性疼痛抑制系の異常が報告されているが、これまでに、下行性抑制系の機能異常を示す IBS の病態モデルは報告されていない。第二章では、SART ラットにおける内臓痛の検出ならびに下行性疼痛抑制系の機能解析を行うとともに、種々の薬剤の効果を評価することで本モデルの IBS 病態モデルとしての有用性を検証した。なお、内臓痛刺激として、バルーンを用いた直腸結腸拡張 (Colorectal Distension, CRD) 刺激を用いた。

正常ラットにおいて異所性侵害刺激の capsaicin 前肢足処置は、CRD 刺激により誘起される内臓痛の痛覚閾値を上昇させた。この結果より、ラットにおいても内臓痛に対する DNIC 反応を検出できることが明らかとなった。次に、SART ラットにおいて内臓痛を評価したところ、痛覚閾値の低下 (内臓知覚過敏) が認められ、その内臓知覚過敏は1週間以上持続した。そこで、この SART ラットでの内臓知覚過敏における DNIC 反応を評価したところ、非ストレス負荷ラットで認められたような内臓痛覚閾値の上昇は全く認められなかったことから、SART ラットにおける下行性抑制系の機能異常が示唆された。一部の IBS 患者では、腸管粘膜における肥満細胞と内臓痛の関連性が報告されている。しかし、SART ラットと正常ラットの遠位結腸における肥満細胞のマーカである RMCP-II mRNA 発現量には差は認められなかったことから、SART ラットにおける内臓知覚過敏に対し末梢局所での変化の寄与は小さいと考えられた。次に、IBS の内臓痛に対して有効性が示されている alosetron (5-HT₃ 受容体拮抗薬)、duloxetine (SNRI)、および新規 CRF1 受容体拮抗薬 (T-3047928) を用いて、SART モデルにおける内臓痛を薬理的に解析した。IBS の病態に CRF が関与していることは、前臨床および臨床研究の結果から広く知られており、特に CRF1 拮抗薬が IBS 動物モデルに有効であることが明らかになっている。SART ラットの内臓知覚過敏は、これらいずれの薬剤によっても有意に改善された。これらの薬剤はいずれも中枢性に作用することから、SART ラットにおける内臓知覚過敏の発症に、中枢の関与が大きいことが示唆された。また、Alosetron および T-3047928 は、SART ラットのみならず、既に IBS 治療薬の評価系として報告されている恐怖条件付けストレス誘発排便および急性拘束ストレス誘発内臓知覚過敏に対しても、明確な抑制効果を示した。

このように、内臓痛における下行性疼痛抑制系の異常および薬剤反応性の結果から、SART ラットはこれまでにない内臓痛における下行性疼痛抑制系の異常を特徴とする新たな IBS の病態モデルであり、IBS 関連性の内臓痛治療薬の評価に有用であることが示唆された。また、SART ラットの内臓痛

に対し、中枢性作用薬が奏功したことから、本モデルでの知覚過敏の発症には中枢性の変化が大きく関与しているものと推察される。

総括：

SART ラットは、体性痛および内臓痛において持続的な痛覚過敏状態を呈することが明らかとなった。また、その体性痛および内臓痛の痛覚過敏には、中枢性の機能異常として下行性疼痛抑制系による内因性鎮痛機構の働きが减弱していることが関与することが示唆された。さらに、SART ラットは種々の薬剤に対して臨床と類似した反応性を示すことが明らかとなった。ゆえに、本モデルは FM および IBS における体性痛および内臓痛の病態解析ならびに新規治療薬の薬効評価に有用な新たなモデルであると考えられる。

審査の結果の要旨

《緒言》

線維筋痛症 (FM) は、体性痛を主訴とする全身性の慢性疼痛疾患であり、過敏性腸症候群 (IBS) は、内臓痛を主訴とする機能性消化管疾患である。これら両疾患は高頻度に併発していること、またそれらの病態には下行性疼痛抑制系の機能異常が関与していることが報告されている。反復寒冷 (SART) ストレス負荷モデルは、FM の疼痛症状と類似していることが示されているが、下行性疼痛抑制系や内臓痛の解析および IBS の病態との関連については詳細に検討されていない。本研究では、広範囲侵害抑制調節 (DNIC) の反応を用いて、SART ラットにおける下行性疼痛抑制系の機能変化を体性痛および内臓痛の観点から検討した。

《審査結果の要旨》

第1章：SART ストレス負荷モデルの体性痛における下行性疼痛抑制系の機能解析

DNIC 反応を用いて SART ラットの体性痛における下行性疼痛抑制系の評価および体性痛の薬理的解析を行うことで、本モデルの FM 病態モデルとしての有用性を検証した。正常ラットにおいて、capsaicin 前肢足処置は、機械的刺激および知覚神経線維選択的電気刺激による後肢足の逃避反応閾値を上昇させた。この反応閾値の上昇は、naloxone (μ オピオイド受容体拮抗薬)、yohimbine (α_2 受容体拮抗薬) および WAY-100635 (5-HT_{1A} 受容体拮抗薬) により著明に抑制されたことから、この DNIC 反応に μ オピオイド、 α_2 および 5-HT_{1A} 受容体が関与していることが判明した。SART ラットでは、機械的刺激および電気刺激に対する反応閾値の低下、すなわち痛覚過敏が観察され、さらに capsaicin 処置による痛覚閾値の上昇は完全に消失した。SART ラットにおける痛覚過敏は、pregabalin ($\alpha_2\delta$ リガンド) および duloxetine (SNRI) により有意に改善したが、naproxen (NSAID) は何ら抑制効果を示さなかった。以上の結果より、SART ラットは、下行性疼痛抑制系の異常および臨床と類似した薬物応答性を示したことから、FM 患者の病態を反映し、鎮痛薬評価に適した有用な慢性疼痛モデルであることが明らかとなった。

第2章：SART ストレス負荷ラットの内臓痛における下行性疼痛抑制系の機能解析

SART ラットにおける内臓痛の検出ならびに下行性疼痛抑制系の機能解析を行い、本モデルの IBS 病態モデルとしての有用性を検証した。正常ラットにおいて、capsaicin 前肢足処置は、大腸拡張刺激による内臓痛の痛覚閾値を上昇させた。SART ラットでは、内臓知覚過敏が認められ、さらに capsaicin 処置による痛覚閾値の上昇は完全に消失した。SART ラットの内臓知覚過敏は、臨床において IBS の痛覚過敏に対して有効性が確認されている alosetron (5-HT₃ 受容体拮抗薬) および duloxetine (SNRI)、さらに新規 CRF1 受容体拮抗薬 (T-3047928) により有意に改善された。以上の結果より、SART ラットはこれまでにない内臓痛における下行性疼痛抑制系の異常を特徴とする新たな IBS の病態モデルであり、IBS 関連性の内臓痛治療薬の評価に有用であることが示唆された。また、本モデルでの知覚過敏の発症には中枢性の変化が大きく関与しているものと推察される。

《結論》

本研究において、SART ラットは、体性痛および内臓痛において持続的な痛覚過敏状態を誘起することが明らかとなった。また、SART ラットにおけるこれら痛覚過敏には、下行性疼痛抑制系の機能異常が関与しており、さらに種々の薬剤に対して臨床と類似した反応性を示すことが明らかとなった。ゆえに、本モデルは FM および IBS における体性痛および内臓痛の病態解析ならびに新規治療薬の薬効評価に有用な新たなモデルであると考えられる。

学位論文とその基礎となる報文の内容を審査した結果、本論文は博士（薬学）の学位論文としての価値を有するものと判断する。