

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Pain matrix shift in the rat brain following persistent colonic inflammation revealed by voxel-based statistical analysis

(ボクセル統計解析法を用いた大腸内炎症の持続によるラット脳内疼痛伝達・認知回路のシフトの解析)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学 専攻 高次神経制御 系

神経解剖 学 (指導教授 野口 光一)

氏 名 黄 天亮

炎症性腸疾患には、主にクローン病と潰瘍性大腸炎の 2 種類の疾患が含まれ、両疾患とも消化管の慢性的な炎症を特徴としている。その約 60%の患者においては発症中に腹痛を訴えており、患者のQOLを著しく低下させている。炎症性腸疾患による腹痛の病態メカニズムに関しては末梢および中枢神経系の関与が考えられる。末梢組織を対象とした研究はこれまでに多く報告されているが、脳内の分子神経メカニズムは未だに不明点が多く、明らかになっていない。そこで、我々は 2-deoxy-2-[^{18}F]fluoro-D-glucose (FDG) PET イメージングとボクセル統計解析法を組み合わせた小動物脳機能画像解析法を用いて、正常および炎症性腸疾患モデルラットを対象に、直腸伸展刺激 (CRD, colorectal distension) が引き起こす内臓知覚に関連する脳内神経活動の変化を検討した。炎症性腸疾患モデルは、大腸炎を誘発することが知られている 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)を直腸内腔に投与し、直腸粘膜組織の炎症を誘発した。結果、TNBS投与によって直腸の組織損傷や炎症性細胞の浸潤が観察され、直腸伸展刺激に応答する内臓運動応答 (VMR, visceromotor response) の閾値や積分値の経時的な変化と一致して、約 2-3 週間かけて徐々に回復することを明らかにした。小動物脳機能画像解析では、侵害性および非侵害性の直腸伸展刺激に応答して、それぞれ特徴的な脳内領域において神経活動が上昇すること、また侵害性の内臓痛覚伝達回路が内臓知覚伝達回路の一部をシェアしていることを明らかにした。さらに、炎症性腸疾患モデルラットでは侵害性の直腸伸展刺激により、前帯状回など広範な領域において神経活動が上昇すること、前帯状回と視床の内側中心核の機能的結合が増強することを突き止めた。前島皮質と前帯状回での神経活動は、それぞれ正常動物および炎症性腸疾患モデルラットの直腸伸展刺激による内臓運動応答と正相関を示すことも明らかにした。これらの結果は、持続的な直腸の炎症は脳内の疼痛認知・伝達回路のシフトを引き起こすこと、視床の内側中心核と前帯状回間の感作が炎症性腸疾患における痛覚過敏の中枢機序である可能性を示唆している。