

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	佐伯 彩乃
論文担当者	主査 古江 秀昌
	副査 八木 秀司
	副査 北岡 志保
学位論文名	Analgesic effect of gastrin-releasing peptide in the dorsal horn (脊髄後角でのガストリン放出ペプチドの鎮痛効果)
論文審査の結果の要旨	
<p>痒みと痛みはどちらも不快な感覚であるが、個別の感覚である。いずれの感覚も C 線維によって伝達され、脊髄後角の第 I-II 層で処理され、中枢神経系に伝達される。近年、末梢から脊髄への搔痒経路の鍵となる分子が同定され、搔痒経路の解明が進んでいるものの、脊髄における痒み信号は痛み信号を修正するカウンター刺激として作用するのか、急性痛覚情報によって脊髄搔痒経路がどの程度活性化されるのか、未だ不明である。また、脊髄搔痒経路の活性化や抑制が痛みに及ぼす影響も報告されていない。学位申請者は、急性炎症性疼痛が搔痒経路に影響を与えることを実証し、搔痒経路の活性化や抑制が疼痛行動に与える影響を検討した。</p> <p>足底ホルマリン注射モデルを用いて疼痛行動を惹起し、その際に痒み関連経路の細胞である脊髄ガストリン放出ペプチド (GRP) および GRP 受容体 (GRPR) 陽性細胞が活性化されることを見出した。このモデルは典型的な二相性疼痛行動を呈し、投与側で c-Fos の増加が見られたが、後角の GRP および GRPR mRNA の発現には影響を与えなかった。そこで c-Fos の発現を活性化細胞のマーカーとして用いると、ホルマリン投与により後角で c-Fos と GRP または c-Fos と GRPR の二重標識された細胞数が増加することが明確となり、急性痛覚信号により脊髄搔痒経路が活性化されたことが示された。次に、薬理的な脊髄 GRPR の拮抗は、疼痛行動の第 II 相を増強させた。また、GRP の髄腔内投与により、後角の c-Fos 陽性細胞における抑制性ニューロンが増加し、疼痛行動が有意に抑制された。さらに、末梢性炎症モデルでも、GRP の髄腔内投与による抗侵害受容作用が認められた。</p> <p>本研究は、痛覚刺激が搔痒経路を活性化することを細胞レベルで詳細に実証し、急性・炎症性疼痛に対する痒み誘発鎮痛作用の機構を新規に解明した有意義な知見であり、学位授与に値すると判断した。</p>	