

## 学 位 論 文 要 旨

研究題目

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)

兵庫医科大学大学院医学研究科

先端医学専攻

疼痛情報制御系

疼痛神経科学 (指導教授 戴 毅)

氏 名

佐伯 彩乃

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。これらの感覚はいずれも C 線維によって伝達され、脊髄後角の第 I-II 層で処理されて中枢神経系に伝達される。近年、末梢および脊髄の搔痒経路の鍵となる分子（ペプチドおよび受容体）がいくつか同定され、搔痒経路についての解明が進んでいるものの、脊髄のかゆ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、あるいは後角の急性痛覚情報によって搔痒経路がどの程度活性化されるのかは、まだ不明である。また、脊髄の搔痒経路の活性化や抑制が痛みに及ぼす影響もまだ報告されていない。

そこで本研究は、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、搔痒経路の活性化または抑制が疼痛行動に与える影響を検討した。

痒みが痛みを修飾するかどうかを調べるために、まず、足底ホルマリン注射モデルを用いて、脊髄のガストリン放出ペプチド (GRP) および GRP 受容体 (GRPR) が陽性である痒み関連経路の細胞の活性化を確認した。この疼痛モデルは典型的な二相性疼痛行動で、投与側での 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、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の数が増加することが ISH で確認された。こうしたニューロンの出現は、急性痛覚信号による搔痒経路の活性化を示唆する。

次に、GRPR に対するアンタゴニストの効果を同じホルマリンモデルで検討した。すると脊髄 GRPR の拮抗は、ホルマリン投与によって誘発される疼痛行動を第 II 相において増強させた。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ることが示された。また、末梢性炎症モデル (Complete Freund's Adjuvant 注射モデル) においても、GRP の髄腔内投与による抗侵害受容作用が認められた。

本研究により、痛覚刺激が搔痒経路を活性化することが確認され、急性・炎症性疼痛に対するかゆみ誘発鎮痛作用の脊髄での活性化が明らかにされた。