

## 論文の内容の要旨

農学生命科学研究科 獣医学専攻

平成 25 年度博士課程入学

氏名 長久保 大

指導教員名 西村 亮平

論文題目 犬と猫におけるオピオイドの侵害刺激伝達抑制作用の比較

近年、犬および猫は、愛玩動物としてより、人間とさらに深く結びついた伴侶動物としての性格が強まっている。一方で、獣医療の進歩に伴い高度かつ侵襲の大きな手術が数多く行われているほか、動物の高齢化に伴い癌などの強い痛みを伴う疾患が増加しており、動物の痛みに対する関心や疼痛管理の重要性が非常に高くなっている。

$\mu$  オピオイド受容体作動薬 (以下  $\mu$  オピオイド) は非常に強力な鎮痛薬の一つであり、様々な動物種で、周術期の疼痛管理をはじめ、激しい痛みを伴う疾患に対して幅広く用いられている。しかし、 $\mu$  オピオイドの鎮痛作用および副作用には比較的大きな動物種差が存在することが知られている。特に猫については副作用や鎮痛作用の不安定性に対する懸念から積極的なオピオイドの使用を躊躇する獣医師が少なくない。例えば、体動を指標とした際の吸入麻酔薬の必要量 (MAC) は  $\mu$  オピオイドの投与により犬では大幅な減少が得られるが、猫ではその効果は大幅に小さい。しかし、熱刺激に対する逃避行動など、鎮痛効果の評価法によっては結果が異なることもあり、オピオイドの種差については未だ不明な点が多い。

このような違いが生じる理由の 1 つとして、オピオイドの鎮痛効果の評価部位や方法の違いが考えられる。MAC の測定に用いられる体動の有無には脊髄における反射の影響が大きく関わる。一方、猫でもオピオイドによる抑制が認められている逃避行動は大腦を介した反応であるため、より上位の中枢における反応を評価していると考えられる。

そこで本研究では、 $\mu$  オピオイドの侵害刺激伝達抑制作用が発揮される部位が犬と猫で異なるという仮説を立て、 $\mu$  オピオイド受容体作動薬レミフェンタニルの脊髄 (第 1 章)、延髄 (第 2 章) および大腦 (第 3 章) における伝達抑制作用を犬と猫で比較し、第 4 章では  $\mu$  オピオイド受容体の中枢神経の各領域および一次感覚神経における発現分布を犬と猫で比較した。

第1章では脊髄レベルにおける伝達抑制作用の違いを評価するため、犬と猫で侵害刺激による体性感覚誘発電位を測定し、これに対するレミフェンタニルの影響を犬と猫で比較した。侵害刺激により、犬と猫ともにコントロール群で二峰性の波形が得られた (N1P2 および P2N2)。鋭く早い痛みを伝える A $\delta$  線維由来の電位変化を表すと考えられる N1P2 は犬ではレミフェンタニルの投与により用量依存的な振幅の減少が認められたのに対し、猫では振幅の変化が認められなかった。一方、潜時が長く、鈍く遅い痛みを伝える C 線維由来の電位変化を表すと考えられる P2N2 は犬と猫でともにレミフェンタニルの投与により用量依存的な振幅の減少が認められ、犬では最大 81%、猫では最大 51%の減少を示した。P2N2 の減少率を犬と猫で比較すると投与速度 1.0 および 2.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  では差が認められ、犬でより顕著な抑制が認められた。 $\mu$  オピオイドの脊髄レベルにおける侵害刺激伝達抑制は、神経線維選択性および強度において種差があり、猫における効果は犬より小さく、特に手術操作のような鋭く早い痛みに対する効果は非常に弱いことが示唆された

第2章では延髄レベルにおける伝達抑制効果の違いを評価するため、侵害刺激に対する交感神経反応の有無をエンドポイントするイソフルラン MAC-BAR の減少作用を犬と猫で比較した。コントロールにおけるイソフルランの MAC-BAR は犬で 3.09%、猫で 2.57%であった。MAC-BAR はレミフェンタニルの投与により、犬と猫で用量依存的な減少を示したが、50%の個体が薬力学的効果を示すレミフェンタニル投与速度を表す  $D_{50\text{Remi}}$  は犬で  $0.08 \pm 0.14$ 、猫で  $1.02 \pm 0.15$  と大きく異なった。犬では低用量のレミフェンタニル投与で MAC-BAR は大幅に減少し、投与速度 0.25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  で、コントロールに比べ 61%の減少を示した。猫ではレミフェンタニルの投与により MAC-BAR は漸減したが、犬のような急激な減少は示さなかった。交感神経反応による延髄を介した循環動態の変化は、レミフェンタニルの複数の機序、つまり脊髄における伝達抑制、視床下部を介した調節および延髄のオピオイド受容体に対する直接作用により抑制される。この延髄レベルにおけるレミフェンタニルの伝達抑制作用も猫では犬に比べ弱いと考えられた。

第4章では大脳レベルに至るまでのオピオイドの侵害刺激伝達抑制作用を検討するために、侵害刺激による脳組織の賦活化を functional MRI を用いて評価し、これに対するレミフェンタニルの影響を犬と猫で比較した。侵害刺激により犬と猫で体性感覚野、頭頂連合野、帯状皮質および小脳に賦活化が認められた。これに加えて犬では扁桃体、視床および中脳において、猫では海馬において賦活化が認められた。これらの賦活化領域は人で痛み関連領域として知られる脳領域と共通する部分が多く、犬と猫でも侵害刺激を受容した際に、痛みの認知および情動に関して、これらの領域で人と類似した処理

がなされているものと考えられた。このうち、侵害刺激が最終的に疼痛として認知される体性感覚野においては、レミフェンタニルの投与により犬と猫でともに有意な賦活化の抑制が生じた。犬と猫ともに大脳レベルでは $\mu$ オピオイドは明らかな伝達抑制作用を示すことが示唆された。

これらの結果から、末梢から延髄における $\mu$ オピオイド受容体作動薬の侵害刺激伝達抑制作用は猫では犬に比べ大幅に小さいことが示唆された。一方、侵害刺激による大脳の賦活化の抑制は犬と猫で同様に認められた。このような違いが生じる要因を検討するため、第4章ではオピオイド受容体の発現部位と発現量の犬と猫の比較を行った。その結果、オピオイド受容体の発現部位に明らかな違いは認められないものの、一部の領域では受容体の発現量に差が認められた。 $\mu$ オピオイド受容体 mRNA の発現量は海馬および脊髄背角神経節では犬で有意に多く、延髄では犬で約3倍多く発現していた。一方、視床では猫で有意に多く発現していた。 $\mu$ オピオイド受容体タンパク量は統計学的に有意な差は認められなかったものの、中脳および脊髄では猫に比べ犬が、視床では犬に比べ猫が2倍以上多かった。

末梢の受容器に入力した侵害刺激は一次感覚神経を上行し、脊髄背角で二次感覚神経とシナプスを形成する。脊髄背角神経節には一次感覚神経の細胞体が存在し、脊髄では軸索末端がシナプスを形成しているため、一次感覚神経における $\mu$ オピオイド受容体の発現量が猫に比べ犬で多いことが示唆された。 $\mu$ オピオイドはこのシナプス間にて前膜抑制および後膜抑制を行うが、猫では一次感覚神経における $\mu$ 受容体が犬に比べて少なく、前膜抑制が犬に比べ弱いため、侵害刺激による脊髄の誘発電位はレミフェンタニルにより、犬でより強く抑制されたものと考えられた。

脊髄に入力した侵害刺激のシグナルは脊髄から脳幹を上行して視床に達する。本研究では延髄においても $\mu$ オピオイド受容体の発現が犬と猫で認められ、mRNAの発現量は犬で多かった。犬では $\mu$ オピオイドの延髄弧束核における伝達抑制が強いため、イソフルランのMAC-BARが大きく減少したと考えられる。延髄においても $\mu$ オピオイドは猫では犬に比べ弱い抑制しか得られていないことが示唆された。

視床に達した侵害刺激は、大脳皮質および大脳辺縁系へ投射する神経へと伝達されるが、視床における $\mu$ オピオイド受容体の発現量は犬に比べ猫で多かった。 $\mu$ オピオイドはfunctional MRI 検査において猫においても体性感覚野の賦活化を有意に抑制した事から、猫のオピオイド受容体は少なくとも視床から大脳皮質へ侵害刺激を投射する経路である視床皮質路上において、犬より強く作用しているのではないかと考えられた。また、視床の $\mu$ オピオイド受容体は副作用の発現にも関与するため、猫で現れやすい副作用である多幸感への関連も疑われる。

以上より、犬と猫では、オピオイドの侵害刺激伝達抑制作用の強度は痛みの上行経路上の各段階によって異なり、また、作用の強さと受容体の発現量は関連があることが示唆された。犬ではレミフェンタニルの一次感覚神経から脊髄の二次感覚神経への伝達抑制および延髄における伝達抑制が強いため、体動や交感神経反応の抑制作用が得られやすい。一方、猫では脊髄から延髄における抑制が弱いため、体動や交感神経反応などの減弱効果は得られにくい。視床レベルにおける伝達抑制が強く現れるため、大脳レベルに達して初めて顕著な鎮痛作用が得られていると考えられる。そのため、大脳を介する逃避行動の抑制を指標とした場合、猫でも $\mu$ オピオイドによる鎮痛効果が認められやすい。これらの結果を踏まえると猫では周術期における交感神経反応などの脊髄、脳幹レベルにおける有害反応を抑制するためには、脊髄もしくはより末梢に作用点をもつ、神経ブロックやその他の補助的な鎮痛薬の併用によるマルチモーダル鎮痛がより有用であると思われる。