

審査の結果の要旨

氏名 長久保 大

μ オピオイド受容体作動薬は強力な鎮痛薬であり、様々な動物種の疼痛管理に用いられている。しかし、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。 μ オピオイドの鎮痛作用が動物種で異なる理由の1つとして、オピオイドの作用部位の違いが考えられる。犬と猫で差が見られる吸入麻酔薬 MAC (minimum alveolar concentration) の軽減効果による評価では刺激に対する体動を指標とするが、これは主に脊髄に対する作用が大きく関わる。一方、両者で μ オピオイドによる抑制が認められる逃避行動は脳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、 μ オピオイドが鎮痛作用を発揮する部位が犬と猫で異なるという仮説を立て、脊髄、脳幹および脳における侵害刺激伝達抑制効果を犬と猫で比較した。さらに犬と猫における μ オピオイド受容体の中枢神経および一次感覚神経における発現分布の比較も行った。

第1章では脊髄レベルにおける鎮痛効果の違いを評価するために、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 μ オピオイドの1つであるレミフェンタニルの効果を比較した。侵害刺激により得られる二峰性の電位変化 (N1P2 および P2N2) のうち、A δ 線維由来の刺激を表す N1P2 は犬では用量依存性の振幅減少が認められたのに対し、猫では変化が認められなかった。一方、C 線維由来の刺激を表す P2N2 は犬と猫でともに振幅が減少したが、犬でより顕著な抑制が認められた。これらの結果から μ オピオイドの脊髄レベルにおける侵害刺激伝達抑制は犬に比べ猫で弱いことが示唆された

第2章では脳幹レベルにおける伝達抑制作用の違いを評価するため、侵害刺激に対する交感神経反応を指標とした吸入麻酔薬イソフルランの MAC-BAR 減少効果を犬と猫で比較した。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_{50Remi} は犬で $0.08 \pm 0.14 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、猫で $1.02 \pm 0.15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 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 は大幅に減少したが、猫では犬のような急激な減少は示さなかった。これらの結果から脳幹レベルにおける μ オピオイドの伝達抑制作用も猫では犬に比べ弱いと考えられた。

第3章では大脳レベルに至るまでの μ オピオイドの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、レミフェンタニルの影響を犬と猫で比較した。犬と猫ともに侵害刺激により体性感覚野、頭頂連合野、帯状皮質をはじめとして複数の部位で賦活化が認められたが、レミフェンタニル投与により、体性感覚野における有意な賦活化抑制が犬、猫で同様に認められた。これらの結果から、犬と猫ともに大脳レベルでは μ 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。

第4章ではオピオイド受容体の発現部位と発現量を犬と猫で比較した。その結果、 μ 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が、一部の領域では受容体の発現量に差が認められた。 μ 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。 μ 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。以上のことから、猫では一次感覚神経における μ 受容体が犬に比べて少なく、脊髄の前膜抑制が犬に比べ弱いと考えられた。これは延髄においても同様で、猫では犬に比べ抑制作用が弱いことが示唆された。一方視床における μ オピオイド受容体の発現量は犬に比べ猫で多く、視床から大脳皮質へ侵害刺激を投射する経路上において、顕著な抑制を示す可能性が考えられた。視床の μ 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への関連も疑われた。

本研究の結果から、犬と猫では μ 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。犬では脊髄および延髄における伝達抑制が強いため、侵害刺激に対する体動や交感神経反応の抑制作用が得られやすいことが示唆された。一方、猫では脊髄における抑制が弱いため、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伝達抑制作用が得られていると考えられた。

これらの研究成果は、学術上応用上寄与するところが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士（獣医学）の学位論文として価値あるものと認めた。