

〔考察〕

以上より, MitoCell の嫌気的環境下での生存・増殖が明らかとなった. さらに, TCA 回路の酵素タンパクと酵素活性の検討で, MitoCell は TCA 回路が好氣的代謝経路として機能していない可能性が示唆され, 嫌氣的代謝経路の関与が推測された. MitoCell が真核細胞であるヒト細胞から形質変換したことを考えると, ヒトの核 DNA には嫌氣的代謝遺伝子が保存されていると推測される. Mt は原核生物が進化の過程で真核生物と共生しひとつの生物になったと考えられているが, MitoCell では嫌氣的代謝経路が賦活化されたとも考えられる. 臨床上がん細胞は体内において低酸素下で存在し嫌氣的代謝の関与が示唆されている. MitoCell のエネルギー代謝経路の解明は, がん細胞の治療に繋がる可能性が考えられた.

〔結論〕

MitoCell では嫌気的環境下でも生存・増殖が認められ, MitoCell は TCA 回路が好氣的代謝経路として機能せず, 嫌氣的代謝経路の関与が推測された. この点は, 低酸素下で存在し嫌氣的代謝の関与が示唆されるがん細胞の性質と関連している可能性が示唆された.

論文審査の要旨

従来ミトコンドリア (Mt) は細胞外では培養不可能とされてきた. 中野らはヒトの血小板と Hela mitochondria-less (Rh⁰) を融合させた Cybrid 細胞を形質変換させ, Mt の性質を保ちながら核のない細胞株の分離・増殖に成功し, ミトコンドリア細胞 (MitoCell) と命名した. 本研究では, MitoCell の生物学的特性を見いだすため, エネルギー代謝の検討を行った. MitoCell では嫌気的環境下でも生存・増殖が認められ, MitoCell は TCA 回路が好氣的代謝経路として機能せず, 嫌氣的代謝経路の関与が推測された. この点は, 低酸素下で存在し嫌氣的代謝の関与が示唆されているがん細胞の性質と関連している可能性が示唆された. この点で本論文は価値がある.

48

氏名(生年月日)	^{ナカ} 中 ^{ムラ} 村 ^{ヒロ} 弘 ^{ユキ} 之
本籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	甲第 470 号
学位授与の日付	平成 21 年 3 月 27 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当(医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	Stimulation delivered to the hippocampus subiculum modified nociceptive responses recorded in the prefrontal cortex (海馬 SUB 領域からの入力の前頭前野で記録される痛み反応を修飾する)
主論文公表誌	Brain Research 投稿予定
論文審査委員	(主査) 教授 川上 順子 (副査) 教授 三谷 昌平, 堀 智勝

論文内容の要旨

〔目的〕

痛み認知の上行路には, 痛み刺激の部位の強さを認知する識別的側面の外側系と, 痛みに伴う情動や記憶にまつわる情動的側面の内側系が知られており, 帯状回を含む前頭前野 (prefrontal cortex: PFC) は, 内側系の中核と考えられている. 一般に痛みは, 情動や記憶といった, いわば心の作用で修飾されるとされており, 近年, 人の脳活動の画像解析研究では PFC がその中核の 1 つであると示唆している.

一方, 海馬は長期増強/長期抑制 (LTP/LTD) の可塑性が動物実験で誘発され, 「記憶」「学習」に関与している

とされている。さらに、海馬と PFC には直接の投射経路があり、この経路が情動系の記憶や学習と関連があると考えられている。そこで、本研究では末梢の組織に与えた侵害刺激の反応を PFC で記録し、この侵害受容反応が、海馬からの入力でどのように変化するかを電気生理学的に調べた。

〔方法〕

Urethan 麻酔下、ラット尾部に機械刺激装置にて(圧)侵害刺激を加え、誘発される痛みの反応(神経細胞活動)を PFC にて細胞外記録する。長期増強は高頻度刺激HFS (100HZ) により、また長期抑制は低頻度刺激LFS (1HZ) により誘発されることから、海馬 SUB 領域に刺激電極を刺入し、①HFS (100HZ) もしくは、②LFS (1HZ) を与え、侵害刺激に反応する PFC の神経活動への影響を記録した(反応持続時間により判定)。また海馬 SUB 領域への単一刺激により PFC に誘発される field potential の経時的变化も記録した。

〔結果〕

本実験の HFS でも、既に報告されているように field potential に長期増強が誘発された。

海馬 SUB 領域への HFS 後、PFC で記録される痛み反応は、反応時間が長くなる(増強)もの 78% と、反応時間が短くなるか、消失する(抑制)もの 22% があった。どちらの可塑的反応も HFS 5 分以内で誘発され、90~120 分持続した。増強が誘発されるニューロンは cingulate に多く抑制が観察されるニューロンは prelinbic に多かった。

LFS では、全例で背景の神経細胞の活動が抑制されたが、侵害受容反応が抑制されたものは 5 例中 3 例であり、2 例には変化がなかった。

〔考察〕

海馬から PFC への投射経路は、海馬に与えた HFS で PFC に可塑的な変化を与えることが、今までの研究で知られている。今回、本実験では、PFC で記録される痛み反応が、海馬からの入力により影響を受けて長期に変化することを見だし、海馬入力が、痛みという感覚入力の強さを、PFC において実際にコントロールしていることを証明した。

〔結論〕

海馬 SUB 領域からの入力は、前頭前野で記録される痛み反応を修飾することが明らかになり、PFC が痛みの記憶や学習に関わっていることを示唆した。

論文審査の要旨

学位申請研究は、モルヒネを始め通常の鎮痛薬の効果がない難治性の神経因性疼痛に、臨床で使用される選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)の鎮痛効果を、ホルマリン誘発疼痛と座骨神経結紮アロディニアモデルで検討したものである。臨床における効果を動物基礎研究により神経因性疼痛だけでなく、急性痛にも効果があること、その鎮痛作用にはセロトニン受容体 5-HT_{1A}, 5-HT₂ が関与することを明らかにした。また、Fos の発現実験から、情動中枢である前頭前野と扁桃核において、SSRI の作用は 5-HT_{1A} 受容体が関与しており、それにより痛みの情動面へ作用していることが示唆された。SSRI の鎮痛効果を確認し、その作用機序を明らかにした、臨床的にも価値ある研究である。