

氏名	曾我部 昌一 ソガベ ショウイチ
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	甲第529号
学位授与の日付	平成24年2月17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	Dopamine D2 receptor activities modulate mechanical nociceptive responses in rat prefrontal cortex (ドパミンD2受容体活性はラット前頭前野で記録される侵害刺激応答を修飾する)
主論文公表誌	
論文審査委員	(主査) 教授 川上 順子 (副査) 教授 村垣 善浩, 内山真一郎

論文内容の要旨

〔目的〕

精神活動に深く関わりのある脳内ドパミン濃度が、前頭前野(PFC)で記録される侵害受容ニューロンの活動を変化させること、それに関与するドパミン受容体サブタイプを明らかにすることを目的とする。精神活動のレベルにより自覚的な痛みの強さが修飾されることは古くから知られており、PFCの活動は、痛みの自覚的な強さと一致することがヒトの脳機能画像解析により明らかにされている。本研究は、ラットにおいて、内因性のドパミン濃度の変化が、末梢組織の痛み刺激に反応する前頭前野侵害受容ニューロンの活動をどのように修飾するか解析する。

〔方法および結果〕

ウレタン麻酔下のオス成熟ラット尾部への機械的刺激(500g圧刺激)によって誘発されるPFC侵害受容ニューロン活動を前頭前野に挿入した電極で細胞外記録法にて記録した。中脳腹側被蓋野(VTA)への高頻度刺激(50 Hz, 250 μ A, 30秒間)はPFCのドパミン濃度を増加させるという報告(Gurden, 1999)を参考にし、高頻度刺激前後の侵害刺激応答を解析した。高頻度刺激10, 30分後の反応時間が有意に短縮することが確認された。次に、VTA高頻度刺激前にPFCにドパミンD2受容体阻害薬を微量注入すると、侵害受容応答の抑制は解除されることを確認した。さらに、PFCドパミン濃度減少の影響を見るために、VTAへ κ -opiate agonistを微量注入し(Malgolis, 2006)、その前後の侵害受容反応を記録したところ、有意な変化は認められなかった。6-hydroxydopamineを使用したPFCドパミン枯渇実験においても、PFCドパミン濃度が低下しただけでは侵害刺激応答は変化しないという結果が得られた。

〔考察〕

ドパミンは、PFCでニューロモジュレーターとして作用し、認知、情動といった精神活動に関与していることが知られている(Seamans, 2004)。本研究結果は、中脳-前頭前野ドパミン経路が、自覚的な痛みの認知において重要な役割を果たしている可能性を示している。パーキンソン病の初発症状として、運動機能の異常以外の症状の一つに痛みが報告されており、特に健康成人と比較して中枢神経が起源と思われる痛みの発現頻度が高いことが報告されている(Defazio, 2008, Beiske, 2009)。精神活動と密接な繋がりを持つドパミンが痛みという自覚的な感覚にどのような影響を与えるのかを解析する本研究は、内因性ドパミンシステム障害に付随する痛み症状の機序を解明する第一歩となることが期待できる。

論文審査の要旨

精神活動に深く関わる脳内ドパミンが、自覚的な痛みの強さに関連する前頭前野(PFC)侵害受容ニューロンの活動を、どのように変化させるかを明確にし、関与するドパミン受容体サブタイプを明らかにする研究である。

ドパミン細胞が存在する中脳腹側被蓋野 (VTA) から PFC へは、直接の投射経路がある。本研究では、VTA 刺激により PFC の侵害受容ニューロン活動が抑制され、さらに、この抑制はドパミン D2 受容体活性が関与することを証明した。近年、パーキンソン病の初発症状として、運動機能の異常以外の症状の一つに痛みが報告されており、特に健常成人と比較して中枢神経が起源と思われる痛みの発現頻度が高いことが報告されている (Defazio, 2008, Beiske, 2009)。精神活動と密接な繋がりを持つドパミンが、痛みという自覚的な感覚にどのような影響を与えるのかを解析する本研究は、内因性ドパミンシステム障害に付随する痛み症状の機序を解明する第一歩となることが期待できる臨床的な意味のある研究である。

氏名	グン ジ カズ エ 郡 司 一 恵
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	甲第 530 号
学位授与の日付	平成 24 年 2 月 17 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	Temporal analysis of strain rate measurements during adenosine triphosphate stress before and after percutaneous coronary interventions (経皮的冠動脈治療前後での ATP 負荷によるストレインレート測定について)
主論文公表誌	Journal of American College of Cardiology : Cardiovascular Imaging 投稿中
論文審査委員	(主査) 教授 萩原 誠久 (副査) 教授 山崎 健二, 坂井 修二

論文内容の要旨

〔目的〕

実験的虚血心筋モデルでは、肉眼的な壁運動異常を生じる前に、拡張の遅延を呈することが知られている。本研究の目的は、アデノシン三リン酸 (ATP) 負荷スペックルトラッキング超音波検査 (2DT) を用いて、それらの遅延現象を strain rate (SR: 心筋の歪みの速度) により定量的に解析し、虚血心筋の診断および経皮的冠動脈治療 (PCI) 後の治療効果判定に有用か否かを検討することである。

〔対象および方法〕

狭心症患者 42 例 (45 領域) に対し、PCI 前後に、ATP 0.14mg/kg/min 投与前後で 2DT (Vivid 7, GE) を行い、収縮および拡張遅延現象を定量化するために虚血領域および非虚血領域において、安静時と ATP 負荷時の大動脈弁閉鎖から SR の拡張早期最大波形 E_{SR} までの時間 (TAVC- E_{SR}) を測定した。ATP 負荷時と安静時の TAVC- E_{SR} の差 (Δ TAVC- E_{SR}) とともに比較検討を行った。

〔結果〕

肉眼的な壁運動評価や SR 値は、ATP 負荷前後で、虚血領域および非虚血領域間に有意差を認めなかった。PCI 前の虚血領域の安静時 TAVC- E_{SR} は非虚血領域に比較して長く (166 ± 28 ms vs 136 ± 32 ms, $p < 0.0001$)、ATP 負荷後にさらに 221 ± 37 ms と有意に延長したが、非虚血領域では変化は認めなかった。PCI 後では、虚血領域の ATP 負荷時の TAVC- E_{SR} は正常化した ($\rightarrow 134 \pm 31$ ms, $p < 0.0001$)。 Δ TAVC- E_{SR} は、PCI 前には虚血部位で有意に長かったが (45 ± 21 ms vs 0 ± 13 , $p < 0.0001$)、PCI 後には有意差を認めなかった。心筋虚血を判断するための Δ TAVC- E_{SR} の cut off 値は 14ms で、感度 93%、特異度 95% (AUC 0.97) が得られた。

〔考察〕

2DT により、虚血心筋部位では ATP 負荷により TAVC- E_{SR} の有意な延長を認め、虚血による拡張早期の遅れが示唆された。 Δ TAVC- E_{SR} が非虚血心筋部位と比して有意に大であり、この TAVC- E_{SR} の延長は、PCI 後の血行