

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 乙第 2500 号

Direct evidence that the brain reward system is involved in the control of scratching behaviors induced by acute and chronic itch

急性および慢性掻痒によって誘発される掻爬行動の制御に関与する脳内報酬系の解析

薛 隆生 (せつ たかお)

博士 (医学)

論文内容の要旨

痒みは掻爬行動によって一時的に解消されるが、掻爬行動により患部が増悪化してしまうことが臨床上問題となる。一方、痒み刺激は知覚神経を介して脳へと伝達されるため、掻爬行動により中枢感作が引き起こされ、掻痒感の慢性化へと繋がるのが想定される。

そこで本研究では痒み刺激や掻爬行動による情動関連脳神経ネットワークの機能変化に着目し、掻爬行動と脳内報酬系の機能変化の関連性についての解明を試みた。

はじめに、急性の痒み刺激を惹起する histamine 誘発掻爬行動モデルマウスを用いて、場所条件付け嗜好性 (CPP) 試験を行った。その結果、場所嗜好性を示すことが明らかとなった。次に、慢性の痒み刺激を惹起する 2,4,6-Trinitrochlorobenzene (TNCB) 誘発掻爬行動モデルマウスを用いて CPP 試験を行ったところ、同様に場所嗜好性を示した。これらから、痒み刺激下に置ける掻爬行動は、脳内報酬系を賦活化することが示唆された。

さらに掻爬行動が腹側被蓋野ドパミン神経に与える影響について免疫組織学的染色法に従い検討した。その結果、dopamine transporter (DAT) 陽性細胞の多くと Δ FosB の共局在が確認されたことから、掻爬行動による腹側被蓋野ドパミン神経活性の亢進が明らかになった。また、TNCB 誘発接触皮膚炎を誘導した cFos-TRAP マウスにおいて、掻爬行動活性化神経細胞は、ドパミン神経マーカーである tyrosine hydroxylase ならびに DAT が高発現する細胞であった。さらに TNCB を塗布した C57BL/6J マウスの側坐核領域において、掻爬可能な群では不可能な群に比して有意なドパミン遊離量の増加が認められた。一方、掻爬行動を制限した群では、ドパミン遊離量に変化は認められなかった。

次に、中脳辺縁系ドパミン神経を抑制したマウスを観察したところ、スクラッチ回数の減少・時間の短縮が認められた。最後に、掻爬行動の制限によるストレスに対する視床下部室傍核 corticotropin-releasing hormone (CRH) 神経の関与を免疫学的染色法に従い検討したところ、CRH 神経の活性化が一部関与していることが明らかになった。

以上のことから、繰り返される異常な掻爬行動には中脳辺縁系ドパミン神経の活性変化が一部関与している可能性が示唆された。