

氏名	そしょう 蘇 晶
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	2014年3月26日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	Injection of Corticotropin-Releasing Hormone into Amygdala Aggravates Visceral Nociception in Rats (内臓刺激による陰性情動における扁桃体の役割)
論文審査委員	主査 教授 福土 審 教授 永富 良一 教授 谷内 一彦

論文内容要旨

Background and Aims

The action of corticotropin-releasing hormone (CRH) is centrally mediated through CRH receptors. The central nucleus of the amygdala is a major extrahypothalamic site that contains a large number of neurons expressing CRH as well as CRH receptor 1 (CRH-R1). The hypothesis that CRH in the central nucleus of the amygdala sensitizes visceral nociception via CRH-R1 with release of noradrenaline, dopamine, and serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) in the central nucleus of the amygdala was tested.

Methods

Rats were divided into 3 groups (5-8 per group): treatment with vehicle (10 microg/kg) followed by colorectal distention, treatment with CRH (10 microg/kg) followed by colorectal distention, pretreatment with CP-154526 (100 microg/kg) followed 12 min later by the second injection and treatment with CRH followed by colorectal distention. After microdialysis, CP-154526 or vehicle was microinjected into the left CeA of each rat 12 minutes before colorectal distention. The CeA neurotransmitters release (noradrenaline, dopamine, and 5-HT) and abdominal contractions were measured as described above. Baseline measurements started 2 hours after perfusion was initiated, ie, when the transmitter level reached a plateau, and were maintained for 60 minutes. Rats were freely moving during the baseline measurement.

Results

Administration of CRH in the CeA significantly increased the number of abdominal muscle contractions in response to colorectal distension. CP-154526 significantly blocked number of abdominal muscle contractions in response to colorectal distension with the intra-amygdaloid administration of CRH. Noradrenaline in the the central nucleus of the amygdala was significantly increased by colorectal distention, exaggerated by CRH and inhibited by CRH-R1 antagonist. Dopamine in the central nucleus of the amygdala was also exaggerated by CRH but not inhibited by CRH-R1 antagonist. 5-HT in the amygdala was unchanged.

Conclusions

These results suggest that CRH in the central nucleus of the amygdala sensitizes visceral nociception via CRH-R1 with release of noradrenaline.

審査結果の要旨

博士論文題目 Injection of Corticotropin-Releasing Hormone into Amygdala

Aggravates Visceral Nociception in Rats

(内臓刺激による陰性情動における扁桃体の役割)

所属専攻・分野名 医科学専攻・行動医学 分野

氏名 蘇 晶

【目的】 corticotropin-releasing hormone (CRH)は主に CRH 受容体を介してストレス応答を制御し、内臓知覚過敏を惹起する。扁桃体中心核(CeA)は視床下部室傍核外の脳部位でありながら、CRH と CRH 受容体 1(CRH-R1)を多含する。しかし、内臓知覚過敏における CeA の CRH の役割は不明である。そこで申請者は、以下の仮説を検証した。①CeA への CRH 注入が、内臓知覚過敏を惹起する。②CeA への CRH 注入が、ノルアドレナリン、ドパミン、セロトニン放出を増強する。③これらの反応は CeA への CRH-R1 拮抗薬投与によって抑制される。

【方法】 対象は 250-300g の Wistar 雄性ラットである。動物を対照群、CRH 投与群、CRH-R1 拮抗薬+CRH 投与群に分けた。全群にラット用ミニバロスタットバッグにて大腸伸展刺激を 20、40、60、80 mmHg の圧力に加え、腹壁筋電図を導出して内臓知覚を測定した。大腸伸展刺激の 12 分前に、対照群と CRH 群は生理食塩水、CRH+CRH-R1 拮抗薬群は CRH-R1 拮抗薬である CP154526 100 μ g/kg を CeA に投与した。大腸伸展刺激の前半 20 分の間、対照群には生理食塩水、CRH 群と CRH+CRH-R1 拮抗薬群には CRH 10 μ g/kg を CeA に投与した。実験は、全体を 180 分とし、最初の 60 分に基線値を測定し、その後、拘束ケージで拘束し、12 分間薬物投与、20 分の薬物投与かつ大腸伸展刺激、20 分の大腸伸展刺激のみの後、60 分の回復期を置いた。この間、in vivo マイクロダイアリス法を用いて、CeA 内ノルアドレナリン、ドパミン、セロトニンを測定した。その後、断頭して脳を摘出・固定し、CeA の投与・測定位置を確認した。

【結果】 CeA への CRH 注入は内臓知覚を有意に増悪させた。CeA への CRH-R1 受容体拮抗薬 CP-154526 投与は CRH 注入による内臓知覚過敏を有意に抑制した。CeA のノルアドレナリンは CRH+大腸伸展刺激によって大腸伸展刺激単独よりも有意に上昇し、この上昇は CRH-R1 受容体拮抗薬 CP-154526 により抑制された。CeA のドパミンは CRH+大腸伸展刺激によって大腸伸展刺激単独よりも有意に上昇したが、CRH-R1 受容体拮抗薬 CP-154526 によっては抑制されなかった。CeA のセロトニンは大腸伸展刺激によって増加したものの、CRH あるいは CRH-R1 拮抗薬投与によっては変化しなかった。

【結論】 CeA において、CRH 系は主にノルアドレナリン系と協調して内臓知覚過敏を増悪させることが示唆された。

よって、本論文は博士(医学)の学位論文として合格と認める。