

論 文 内 容 要 旨

肥満による術後痛増強メカニズムの解明

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

歯科麻酔学分野 片桐 法香

(指 導： 讃岐 拓郎 教授)

論文内容要旨

近年、世界の平均寿命延長を背景に肥満人口が急増しており、肥満患者の診療機会は増加している。疼痛に関しては、肥満患者は低い疼痛閾値を示す、いわゆる‘痛みがり’であることが報告されている。手術は侵襲を伴う医療行為のため、痛みを伴うことが多い。とくに術後痛はその不十分な管理が離床および退院を遅らせ、呼吸器合併症や循環器合併症に繋がることも多い。肥満は術後痛の重症化の危険因子としても知られており、十分な治療を享受できていないだけでなく、その痛みが数ヶ月から数年にわたって遷延することも明らかとなってきた。脂質異常症や肥満が術後痛増強を惹起する細胞レベル・分子レベルの機序がいくつかの基礎研究で示唆されているが、肥満が術後痛を増強・遷延させる機序の完全な解明には至っていない。

本研究の目的は、肥満による術後痛の増強と遷延のメカニズムを末梢神経と中枢神経で、電気生理学的手法と分子遺伝学的手法を用いて詳細に検討することである。

高脂肪食摂取開始 4 週後に標準食摂取動物より有意に体重、体脂肪率が増加した肥満ラットは、足底部の皮膚・皮下・筋に 10 mm の切開を入れ、2 か所縫合する Brennan の方法による術後痛モデルを作製した。このモデルは、臨床における術後痛の程度や時間経過とよく相関し、術後痛の特性をよく反映していることが知られており、同様な研究領域で広く用いられている。術後痛評価の指標として、同モデルの自発痛関連行動、機械刺激に対する逃避閾値、熱刺激に対する逃避潜時の 3 種の疼痛関連行動を経時的に観察した。この行動解析から有意な術後痛の増強・遷延を確認した。次にこの肥満による術後痛の増強・遷延の機序を解明のため、後脛骨-足底皮膚標本による末梢神経（一次求心性線維）の活動電位を記録、解析し、手術による侵害受容感作を観察した。高脂肪食群、標準食群ともに荷重を増やすと活動電位の発生頻度は増加したが、活動電位を誘発する機械閾値は高脂肪食群と標準食群間に有意差はなかった。つまり、肥満による神経の興奮性に有意差は検出されなかった。そこで末梢神経の細胞体である後根神経節および中枢神経である脊髄における未知の分子生物学的メカニズムを探索するために、トランスクリプトーム解析を行った。脊髄では 30,000 種類以上の遺伝子発現を定量できたが、統計学的に発現変動遺伝子 (DEG) と考えられたのは 293 個であった。そのすべてが発現量の変化が 2 倍以

下と遺伝子発現レベルで肥満による術後痛修飾への関与が小さく、中枢性感作の可能性は低いことが示された。一方、後根神経節では 19 個の DEG を認め、疼痛伝達・認知を増強させる末梢性感作に遺伝子レベルで関与している可能性が示唆された。後根神経節で発現変化を認めた 19 個の遺伝子のパスウェイ解析から、Fkbp5、Zbtb16、Tnc、Serpine1、Acer2、Rps6、Cry1 は内分泌疾患や脂質代謝と関連していた。

以上の結果から、肥満状態から誘導される術後痛の増強・遷延は脊髄における中枢性感作ではなく、内分泌疾患や脂質代謝に関連する遺伝子による末梢性感作の可能性が示唆された。