

論文審査の要旨

報告番号	㊦・乙 第 2982 号	氏名	浅利 友紀
論文審査担当者	主査 教授 高見 正道 副査 教授 中村 雅典 副査 教授 荒木 和之		
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>学位論文「Acute tramadol enhances brain activity associated with reward anticipation in the nucleus accumbens」について、上記の主査 1 名、副査 2 名が個別に審査を行った。</p> <p>トラマドールは癌性疼痛や神経障害性疼痛に使用される鎮痛薬であるが、依存や乱用の報告もある。そこで本研究では、トラマドールの依存や乱用をもたらす原因として推察される報酬機能の有無について解析した。実験では、プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験にて健常者 19 名を対象に実施し、トラマドール 50mg またはプラセボ服薬 2 時間後に、金銭的報酬予測に対する神経反応を惹起する方法である MID (Monetary incentive delay task) 課題を与え、その間の脳活動を機能的磁気共鳴撮像法 (fMRI) によって撮像し、報酬予測時と損失予測時の脳活動を評価するとともに服薬前後に主観的な気分の評価を行った。その結果、プラセボと比較してトラマドール服薬群で最大報酬金額に対する報酬予測に伴う側坐核の信号変化 (Blood oxygenation level-dependent: BOLD) が有意に増大した。主観的な気分の評価では、プラセボと比較してトラマドール服薬は有意に状態不安を低下させ、活気、満足感、くつろぎおよび友好性の増大がみられた。これらの結果からトラマドールは報酬機能を増強することで依存作用を誘発することが示唆された。</p> <p>本論文の審査において、副査の中村委員および荒木委員から多くの質問があり、その一部とそれらに対する回答を以下に示す。</p> <p>中村委員の質問とそれらに対する回答：</p> <p>1. トラマドールの側坐核へ以外の他領域への作用(影響)はないのか。 トラマドールの急性投与ならびに反復投与にて前頭前野における α_1 アドレナリン受容体の密度が増加するという報告がある(Faron-Górecka et al. 2004)。帯状回、前頭前野、視床、島皮質、第1・2次体性感覚野を Pain Matrix (痛み関連領域) と呼ばれ、Table.4 で示した脳活動部位にも帯状回や視床が含まれている。以上のことから、鎮痛薬であるトラマドールは側坐核以外にも、直接的または間接的に影響する可能性がある。</p> <p>2. このような作用はトラマドール特異的なのか。 本研究と同様に Monetary incentive delay task (MID task) を用いて、モダフィニル(覚醒を維持するための精神刺激薬のひとつで、ドパミントランスポーター阻害作用を持つ)の報酬機能への影響を調べた報告と同様の結果であった(Funayama et al. 2014)。腹側被蓋野から側坐核へ投射する中脳辺縁系ドパミン神経は報酬機能の中心的役割を果たしている。また側坐核は腹側被蓋野の他、前頭前野、扁桃核、海馬などからも投射を受けており、報酬機能は複雑に作用している。</p>			

(主査が記載)

荒木委員の質問とそれらに対する回答:

1. 標準脳テンプレートに Montreal Neurological Institute のものを使っているが、この理由は何か。

脳機能画像処理ソフトウェアである SPM において、座標の表示は Montreal Neurological Institute (MNI) によるものである。Talairach の標準脳はある1人の脳に基づくもので、生体脳の MRI による脳画像と異なるが、MNI 標準脳は多数の健常人の脳に基づく。また MNI 標準脳は Talairach の標準脳で欠けている小脳や脳幹部を含んでいるが、Talairach の標準脳は前交連を基準点とした 3 次元座標軸が決定され、Brodmann 領域を特定しやすい。そのため、本研究では、活動部位の特定において MNI 座標から Talairach 座標へ変換し用いている。

2. この研究のこれからの展望をどう考えるか。

慢性疼痛患者や精神疾患患者は側坐核を含む脳内報酬機能の障害との関連が示されている (Taylor 2017, Elvemo NA et al. 2015, Russo and Nestler 2013; Der-Avakian and Markou 2012)。慢性疼痛患者や精神疾患患者は、報酬機能の低下がみられ、側坐核の活性低下を伴っている。例えば鬱病患者では、本研究と同様の MID タスクにおける報酬予測に対する反応は、側坐核を含む報酬機能関連領域で活性低下がみられている (Hägele et al. 2015)。報酬機能の低下は、中枢での鎮痛を低下させ、慢性痛への転化を促したり、anhedonia(快感喪失)を引き起こす報告がある。本研究結果のようなトラマドールの報酬機能を増大する作用は、鎮痛作用だけではなく、これらの患者の報酬機能の低下を防ぐまたは改善する可能性がある。

両副査は、上記を含めた質問に対する回答が、いずれも満足のいくものであることを確認した。

主査 高見委員の質問とそれらに対する回答:

1. トラマドールの薬理作用、薬物動態 (PK/PD) について説明せよ。

トラマドールは主に肝臓で、CYP2D6 によって *O*-demethyltramadol(M1)へと代謝される。トラマドールはセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用および μ オピオイドレセプター活性作用を持ち(モルヒネの 1/6000 程の親和性)、活性代謝物(M1)はトラマドールの 200 倍(数百倍)程の μ レセプターとの親和性(モルヒネの約 1/10 程)を持つ。鎮痛効果は、この μ オピオイド作動性による上行伝達路抑制と、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用による下行抑制路の活性化によって鎮痛効果を発揮する。健常人にトラマドール 50mg 投与したとき、トラマドールおよび M1 の血漿中濃度は投与後 2 時間までに C_{max} に達した。t_{1/2} はトラマドールは 5~6 時間、M1 は 6~7 時間であった。副作用は主に、便秘、悪心、嘔吐、傾眠の報告がある。

2. 報酬が最大で 500 円に設定した根拠はなにか。

本研究の実験において参考とした Knutson et al. 2001 の論文で最大報酬を \$5.00 と設定している。本研究と同様に Monetary incentive delay task (MID task) を用いて、日本人を対象にし、モダフィニル (覚醒を維持するための精神刺激薬のひとつで、ドパミントランスポーター阻害作用を持つ) の報酬機能への影響を調べた研究で同じ金額を設定している (Funayama et al. 2014)。これらの論文から本研究にて同等の設定とした。

主査の高見委員は、両副査の質問に対する回答の妥当性を確認するとともに、本論文の主張をさらに確認するために上記の質問をしたところ、明確かつ適切な回答が得られた。

以上の審査結果から、本論文を博士(歯学)の学位授与に値するものと判断した。

(主査が記載)