

論文審査の結果の要旨

報 告 番 号	乙 第 1198 号	氏 名	布施谷 仁志
論 文 審 査 担 当 者	主 査 森泉 哲次 副 査 加藤 博之 ・ 小泉 知展		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>四級アミン局所麻酔薬である QX-314 は、単独投与では鎮痛作用を生じないが、Transient Receptor Potential Vanilloid Subfamily 1 (TRPV1) が活性化した状態では TRPV1 を介して細胞内に流入し、局所麻酔/鎮痛作用を生じる。TRPV1 は、痛みを伝える Aδ や C 線維に特異的に発現し、触覚を伝える Aβ 線維や運動神経には発現していないため、QX-314 は触覚や運動を障害することなく痛みだけを減弱させることができると期待される。ところで、骨転移などの骨がんによる痛み（骨がん痛）は難治性のがん性疼痛で、オピオイドは骨がん痛には効果が弱く、新たな鎮痛薬・方法の開発が求められている。われわれの先行研究で、骨がん痛には TRPV1 の活性化が関与することを示した。以上から、QX-314 全身投与は、TRPV1 陽性 1 次知覚神経を抑制して骨がん痛を減弱できる、しかも痛覚のみを抑制できる可能性がある。そこで本研究では、QX-314 全身投与の骨がん痛に対する有効性と、その効果が TRPV1 発現神経の選択的抑制によるものかどうかを検討した。</p> <p>雄性 C3H/HeJ マウス (20-25 g) の左大腿骨に肉腫細胞を注入し、骨がん痛モデルマウスを作製した。QX-314 単回 (0.01–3 mg/kg) および持続 (5 mg/kg/h) 全身投与の骨がん痛関連行動への効果、および後根神経節細胞での phosphorylated cyclic-adenosine monophosphate response element-binding protein (p-CREB) 発現への効果を調べた。TRPV1 陽性神経脱落が骨がん痛関連行動に及ぼす効果も調べた。</p> <p>その結果、布施谷は次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">1. QX-314 はコントロールと比較して、単回投与 10 分後および持続投与 24 時間、および 48 時間後において、自発痛関連行動を有意に減らしたが、動作時痛関連行動は改善しなかった。2. QX-314 の自発痛関連行動への効果は用量依存性だった。3. QX-314 はコントロールと比較して、TRPV1 陽性後根神経節細胞の p-CREB 発現の増加を抑制したが、TRPV1 陰性後根神経節細胞の p-CREB 発現の増加は抑制しなかった。4. TRPV1 陽性神経脱落は、QX-314 投与の効果と同様に、自発痛関連行動のみを抑制した。 <p>これらの結果より、骨がん痛モデルマウスにおける QX-314 全身投与は、TRPV1 発現神経を選択的に抑制することによって、自発痛を減弱させることが明らかとなった。本研究から、QX-314 が骨がん痛などの TRPV1 が関与する疼痛状態における新たな鎮痛薬となる可能性が示唆された。</p> <p>主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			