

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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
論文題目	
Systemic QX-314 Reduces Bone Cancer Pain through Selective Inhibition of Transient Receptor Potential Vanilloid Subfamily 1-expressing Primary Afferents in Mice. (QX-314 全身投与は、マウスにおいては Transient Receptor Potential Vanilloid Subfamily 1 を発現している 1 次知覚神経を選択的に抑制することによって骨がん痛を減弱させる)	
(論文の内容の要旨)	
<p>【背景と目的】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。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。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。以上より、QX-314 全身投与は、TRPV1 を発現している 1 次知覚神経を抑制して骨がん痛を減弱させるという仮説を立てた。本研究の目的は、骨がん痛モデルマウスを用いて、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明らかにすることである。</p> <p>【方法】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>【結果】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。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 発現の増加を選択的に抑制した。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> <p>【結語】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>	

