

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1163 号	氏 名	張 昊
論文審査担当者	主 査 加藤 博之教授 副 査 本郷 一博教授 ・ 樋口 京一教授		
(論文審査の結果の要旨)			
<p>体性感覚システムの障害により神経障害性疼痛 (Neuropathic pain: NP) が生じる。NP は従来の治療薬に抵抗性であるため、その病態生理の解明に基づいた新たな治療薬の開発が求められている。近年、過分極により活性化する Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) チャネルが NP に関与していることが示されているが、その薬物受容体としての有用性は明らかになっていない。HCN チャネルは神経細胞の過分極により内向きの非特異的陽イオン電流(I_h 電流)を形成し、細胞の興奮性を高めることが知られている。そこで張らは、NP における I_h 電流の役割を検討した。</p> <p>本研究ではラットの痛み関連行動分析と、単離後根神経節細胞を用いたパッチクランプ解析により以下の検討を行った。</p>			
<ol style="list-style-type: none">1. L5 脊髄神経切断後の NP モデルにおける後根神経節ニューロンの機能変化2. 直径サイズで分類した神経細胞の I_h 電流特性3. I_h 電流に対する、労作性狭心症治療薬イブuprofen、アデニル酸シクラーゼ阻害薬 SQ22536、プロスタノイド EP4 受容体拮抗薬 CJ-023423 の効果4. L5 脊髄神経切断後 NP に対するイブuprofen の効果5. L5 脊髄神経切断後 NP に対する CJ-023423 の効果			
そこで、以下の結果を得た			
<ol style="list-style-type: none">1. L5 脊髄神経切断 10 日後、切断側後根神経節の全てのサイズの神経細胞の興奮性が増大していた。2. I_h 電流は、切断側の直径 40~50μm の神経細胞でのみ増大していた。3. イブuprofen、SQ22536、CJ-023423 は切断側直径 40~50μm の神経細胞の I_h 電流を抑制した。4. イブuprofen (経口投与) は L5 脊髄神経切断後の NP (機械性痛覚過敏・熱性痛覚過敏) を有意に抑制した。5. CJ-023423 (髄腔投与) は L5 脊髄神経切断後の NP (機械性痛覚過敏・熱性痛覚過敏) を有意に抑制した。			
<p>以上より、L5 脊髄神経切断後には、切断側の全てのサイズの後根神経節神経細胞が易興奮性となったが、直径 40~50μm の神経細胞 (おそらく $A\beta$ 細胞) では I_h 電流の増大により興奮性が亢進していた。イブuprofen で NP が有意に抑制されたことから、切断側 $A\beta$ 細胞の I_h 電流増大と NP の発症に因果関係があることが示唆された。また、CJ-023423 が、切断側 $A\beta$ 細胞の I_h 電流を抑制し、NP を有意に軽減したことから、$A\beta$ 細胞でプロスタノイド EP4 受容体刺激により産生された cAMP による HCN チャネルの活性化が NP 発症の原因であると考えられた。</p>			
<p>本研究の学術的内容は高く、質疑に対する応答は的確であり、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>			