

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙第 1226 号	氏名	山本 克己
論文審査担当者	主査 中山 淳 副査 小泉 知展 ・ 石塚 修		

(論文審査の結果の要旨)

骨がんによる痛み(骨がん痛)は難治性の疼痛で、オピオイドは効果が弱く、新たな鎮痛薬・方法の開発が求められている。われわれは先行研究で、骨がん痛における自発痛の発生には Transient Receptor Potential Vanilloid Subfamily 1(TRPV1)が関与するが、体動時痛には関与していないことを示した。一方、Transient Receptor Potential Vanilloid Subfamily 2(TRPV2)は、痛みを伝える A δ 線維に発現し、様々な臓器で機械応答の分子とされるため、体動時痛に関与している可能性がある。しかし、そもそも骨髄に分布する神経に TRPV2 チャネルが存在するか否か、骨がん痛、特に体動時痛へ関与しているのか不明であった。そこで本研究では、まず骨髄に分布する神経に TRPV2 チャネルが存在するのか検討した。次いで、骨がん痛、特に体動時痛の発生に TRPV2 チャネルが関与しているか否かを、ノックダウン法を用いて検討した。

雄性 C3H/HeJ マウス(20-25 g)の左大腿骨骨髄に逆行性神経トレーサーFlouro-Gold を注入し、対応する L2、L3 の後根神経節(DRG)を摘出し、骨髄に分布する感覚神経に TRPV2 チャネルが存在しているのかを調べた。また、骨がん痛モデルマウスを作製後、TRPV2 に対する siRNA を腰部脊髄くも膜下腔へ投与して骨がん痛関連行動への効果、および後根神経節細胞の TRPV2 発現の効果を調べた。また正常動物における TRPV2 のノックダウンの効果を、機械・熱刺激に対する閾値、逃避潜時を指標として調べた。

その結果、山本克己は次の結論を得た。

1. 正常動物の大腿骨骨髄に分布する L2、L3 DRG の約 22%は TRPV2 陽性で、これらは主として medium 細胞であった。
2. 骨がん進展時にも TRPV2 チャネル発現量は増加しなかった。
3. マウス DRG の TRPV2 チャネルをノックダウンすると、骨がん痛モデル動物における体動時痛が軽減したが、自発痛は軽減しなかった。
4. 正常動物の機械刺激と熱刺激に対する閾値と逃避潜時は、TRPV2 チャネルのノックダウンで影響を受けなかった。

これらの結果より、骨がん痛モデルマウスにおいて後根神経節細胞の TRPV2 発現を選択的にノックダウンすることによって、体動時痛を減弱させることが明らかとなった。本研究から、マウス骨がんモデルにおいて、骨がん進展時の体動時痛には TRPV2 チャネルが関与することが示唆された。

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。