

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙 第 1180 号	氏 名	石 田 公 美 子
論文審査担当者	主 査 山田 充彦教授 副 査 森泉 哲次教授	・ 加藤 博之教授	
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>カルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene-related peptide: CGRP) は、37 個のアミノ酸からなるポリペプチドであり、末梢神経から中枢神経に広く存在し、痛みシグナルの伝達・修飾に関与する。CGRP は αCGRP と βCGRP の 2 種類知られているが、神経系には主に αCGRP が存在する。過去の研究では、カルシトニンと αCGRP の両遺伝子を欠損したマウスが用いられてきたが、カルシトニン自体も痛みの修飾に関与しているため、αCGRP の痛みに対する関与は未だ明らかになっていない。そこで石田は、独自に作製された αCGRP 遺伝子欠損マウスを用いて術後痛および炎症性疼痛モデルにおける αCGRP の関与を検討した。</p> <p>本研究では、αCGRP 遺伝子欠損マウスと野生型マウスを用いて、術後痛モデル、炎症性疼痛モデルを作製し、以下の検討を行った。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 疼痛モデル作製前後の後肢径の経時変化2. 行動評価として自発痛の観察、機械刺激に対する逃避閾値測定、侵害性熱刺激に対する逃避潜時測定3. 炎症性疼痛モデルへの CGRP 受容体拮抗薬 (CGRP₈₋₃₇) の脊髄くも膜下、後肢皮下炎症部位への局所投与4. 脊髄後角表層における CGRP の発現、c-Fos 陽性細胞数の検討 <p>その結果、以下の結果を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 術後痛モデルにおいて、αCGRP 遺伝子欠損マウスと野生型マウスで自発痛、熱性痛覚過敏、機械性痛覚過敏に差がなかった。2. 野生型マウスの術後痛モデルは、脊髄における CGRP が増加しなかった。3. αCGRP 遺伝子欠損マウスでは炎症性疼痛モデル作製 24 時間以降の自発痛、熱性痛覚過敏が減弱した。4. 野生型マウスへの CGRP 受容体拮抗薬の脊髄くも膜下投与により熱性痛覚過敏が緩和された。5. 炎症性疼痛モデル作製 24 時間後、野生型マウスの脊髄後角で CGRP の発現が増加しており、c-Fos 陽性の神経細胞も増加していた。 <p>以上より、αCGRP は足底切開後の自発痛、熱性痛覚過敏、機械性痛覚過敏に関与しないこと、炎症後期に発現する αCGRP は、自発痛と熱性痛覚過敏を悪化させる一方、αCGRP は機械性痛覚過敏に関与しないこと、αCGRP は脊髄に作用し熱性痛覚過敏を悪化させることが示唆された。疼痛を引き起こす病態および刺激のモダリティによって αCGRP の関与が異なることが明らかとなった。</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>			