

論文内容要旨

しめい 氏名	はんた じゅんいち 半田 隼一
学位論文題名	The effect for the neuropathic pain of serotonin noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) by nucleus pulposus applied on the nerve root in rats
<p>【目的】神経障害性疼痛の薬物療法として、日本ペインクリニック学会作成のガイドラインでは、第1選択薬に三環系抗うつ薬やCaチャンネル$\alpha 2\delta$リガンド、第2選択薬としてセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)が挙げられている。これまでSNRIは糖尿病性ニューロパチーによる痛みに対して鎮痛効果が確認されているが、他の神経障害性疼痛疾患については検討されていない。本研究の目的は、ラット髄核留置モデルを用いて、SNRIの疼痛関連行動に対する作用を検討することである。</p> <p>【方法】SD系雌ラット(n=267)を使用した。ラットの尾椎より採取した髄核を後根神経節(DRG)に留置した髄核留置(NP)群と、髄核を留置しないsham群を作成した。NP群はさらに投与薬物別に、デュロキセチン塩酸塩高濃度投与群(NP+DH群)、デュロキセチン塩酸塩低濃度投与群(NP+DL群)、生理食塩水投与群(NP+S群)の3群に分け、術後7日目から10日間連続で経口投与した。機械的疼痛閾値測定は、von Frey試験を術前、術後2、7、14、21、および28日目に行った。免疫組織化学染色法により、DRGでのtumor necrosis factor alpha(TNF)、脊髄(SC)でのionized calcium-binding adapter molecule 1(Iba1)、nerve growth factor(NGF)、そしてbrain-derived neurotrophic factor(BDNF)の局在を調べた。さらにウエスタンブロット法を用いて、DRGでのTNF、SCでのNGFとBDNFの発現量を検討した。統計学的検討はBonferroni testを用い、有意水準5%未満を統計学的有意差ありと判定した。</p> <p>【結果】機械的疼痛閾値は、NP群で術後14日目まで低下した。NP+DH群では術後21と28日目にNP+S群と比較して、疼痛閾値の有意な上昇を認めた。NP+DL群は術後21日目のみNP+S群と比較して、有意な上昇を認めた。DRGにおけるTNF発現量は術後28日目でNP+DH群がNP+S群と比較して、有意に低かった。また、SCにおけるIba1陽性細胞はNP群では術後7日目で障害側脊髄後角で増加した(ミクログリアの活性化)。術後21日目でNP+DH、NP+DL群はNP+S群と比較し、ミクログリアの活性化は認めなかった。SCにおけるNGF発現量は術後21日目でNP+DH、NP+DL群はNP+S群と比較し、有意に低く、BDNFは低い傾向があった。</p> <p>【結論】本研究の結果から、SNRIはラット髄核留置モデルにおいて疼痛関連行動を改善させた。SNRIは神経障害性疼痛に対する治療薬として有効であることが示唆される。</p>	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

平成27年1月26日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏 名 半田 隼一

学位論文題名 The effect of duloxetine, a serotonin noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI) on the neuropathic pain induced by nucleus pulposus on the nerve root in rats

本論文は、椎間板ヘルニアなどに伴う神経障害性疼痛に対するセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬デュロキセチンの作用を、髄核留置モデルラットの疼痛関連行動を指標として調べた。髄核留置手術後7日目から10日間、ラットにデュロキセチンをゾンデで経口投与したところ、デュロキセチン投与群では、術後21日目にフォンフライテストで有意に疼痛域値の上昇を認めた。即ち、デュロキセチンは神経障害性疼痛を軽減する効果があることが分かった。その機序として、後根神経節のグリア細胞に発現するTNF α 蛋白質の発現量を調べたが、術後28日目にシャム手術群に比し高濃度デュロキセチン群にのみ有意な低下を認めた。ミクログリアの活性化をその指標であるIba1蛋白を化学発光させて調べた。ラットの脊髄後角の髄核留置側で、シャム群より有意に多いミクログリアの集積を認めた。しかし、デュロキセチン投与群では、ミクログリアの集積は有意に抑制されていた。またデュロキセチンは術後21日目に増加していた脊髄のNGF蛋白発現を抑制した。BDNF蛋白発現量は有意な変化が見られなかった。結論としてデュロキセチンは神経因性疼痛を抑制することが分かった。本論文は、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬デュロキセチンが神経障害性疼痛を抑制するという新知見を述べており、博士論文としてふさわしいと判断する。

論文審査委員

主査	木村純子
副査	石橋 啓
副査	五十州 剛