

# 論文内容要旨

しめい 氏名	かねうち よういち 金内 洋一
学位論文題名	ラット腰椎椎間板ヘルニアモデルにおける $\mu$ オピオイド受容体の脳、脊髄、後根神経節での経時的、空間的発現変化およびトラマドール投与における鎮痛効果の検討
<p><b>【背景】</b>          腰椎椎間板ヘルニア(LDH)は、代表的な脊椎疾患で、人口の約1%に発症する。その病態にはヘルニア塊による神経根への機械的圧迫のみならず、炎症性サイトカインなどの化学的因子の関与が報告されている。我々は、LDHを反映したラット髄核留置(NP)モデルを開発し、疼痛関連行動やその病態生理について報告してきた。<math>\mu</math>-オピオイド受容体(MOR)は、脳、脊髄(SC)、後根神経節(DRG)など体内に広く分布しており、その発現量と疼痛との関連が報告されている。神経障害性疼痛モデルではMORの発現が低下し、オピオイド薬の鎮痛効果が減弱する。また、トラマドールは弱オピオイド薬であり、MOR 作動薬として鎮痛効果を発揮する。しかし、NP モデルにおけるMOR 発現と疼痛関連行動との関連、また、トラマドールの鎮痛効果についての検討は十分ではない。</p> <p><b>【目的】</b>          ラット NP モデルにおける疼痛関連行動と MOR の発現変化を経時的かつ空間的に検討することと、トラマドールの鎮痛効果を検討することである。</p> <p><b>【方法】</b>          SD 系雌ラット(n=175)を用いた。尾椎から摘出した髄核を左第 5 腰神経(L5)に留置し、NP モデルを作成した。実験 1 として、MOR 発現量と疼痛関連行動との関連を検討した。実験系は NP 群、sham 群、および naive 群の 3 群を設定し、von Frey 試験にて、術前、術後 2 日、以後 7 日毎に機械的疼痛閾値を測定した。また行動学的検討と同じタイムポイントで、免疫染色と免疫ブロッティング法を用いて、左 L5 DRG、SC、側坐核(NAc)および中脳水道周囲灰白質(PAG)における MOR の局在と発現量を検討した。実験 2 として、NP モデルにおける薬物投与による鎮痛効果を検討した。トラマドール、非ステロイド系鎮痛薬のメロキシカムおよび生理食塩水を用量と投与タイミングに応じて 7 群に設定した。薬物投与タイミング別に Group1 と 2 を設定し、Group1 は術後 1 日目から、Group2 は術後 7 日目から各々連続 10 日間経口投与を行った。von Frey 試験にて、35 日目まで疼痛閾値の測定を行った。統計学的検討は、ANOVA、Man-Whitney U test、Dunnet test で検定し、有意水準<math>&lt;0.05</math>を有意差ありとした。</p> <p><b>【結果】</b>          実験 1:NP 群では、術後 28 日目まで sham 群と比較し有意に疼痛閾値が低下した(<math>p&lt;0.05</math>)。NP 群の MOR 発現量は sham 群と比較し、DRG と SC では術後 7、14 日目に有意に減少し、NAc では術後 21 日目に有意に低下した(<math>p&lt;0.05</math>)。一方、PAG では有意な変化は認められなかった。          実験 2:トラマドール投与群では、Group1 と Group2 のいずれも投与直後から鎮痛効果を発揮し、薬物投与終了後も 1 週以上生食投与群と比較し、有意に疼痛閾値低下が抑制された(<math>p&lt;0.05</math>)。</p> <p><b>【結論】</b>          本研究の結果から、ラット髄核留置モデルにおいて、脳、SC、DRG での MOR 発現は、疼痛関連行動と関連し、疼痛の遷延には脳内での MOR 発現量の変化が関与する可能性がある。また、トラマドールは、腰椎椎間板ヘルニアに対して、鎮痛効果を示す可能性が示唆される。</p>	

# 学位論文審査結果報告書

平成 29 年 1 月 18 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 金内 洋一

学位論文題名 Temporal and spatial changes of  $\mu$ -opioid receptor in brain, spinal cord and dorsal root ganglion and the effect of oral administration of tramadol in a rat lumbar disc herniation model  
—ラット腰椎椎間板ヘルニアモデルにおける  $\mu$ オピオイド受容体の脳、脊髄、後根神経節での経時的かつ空間的発現変化およびトラマドール投与における鎮痛効果の検討—

上記論文についての審査会を平成28年12月22日に開催した。はじめに論文内容の説明を受け、質疑応答を行った。この中で、研究目的の記述の仕方、結果の解釈や提示の仕方、論文としての形式などについて詳細な指摘がなされ、それに合わせて、論文の形式や内容を書き直すように助言された(詳細は別紙)。平成29年1月6日に修正された論文が再提出された。これを受けて、審査委員による再協議を行なったところ、論文は改善され、学位論文として妥当な内容と形式をもったものと認められるにいたった。

論文の内容は、ラット髄核留置モデルを用いて、疼痛関連行動の変化と  $\mu$ オピオイド受容体(MOR)の発現の検討、および弱オピオイドであるトラマドールの鎮痛効果の検討を行った結果を報告している。おもな所見として、髄核留置後の疼痛閾値関連行動の変化に一致して、脊髄後根神経節、脊髄後角、側坐核における  $\mu$ オピオイド受容体の発現量の低下を示すことを明らかにしている。また、トラマドールの投与によって、投与中のみならず投与終了後も疼痛閾値の上昇(疼痛の軽減)が見られることを明らかにしている。

以上のような知見は新規性があり、腰椎椎間板ヘルニアの病態解明および新たな治療展開に繋がる興味深いものである。したがって、本論文は学位論文として相応しいと判断した。

論文審査委員	主査	八木 沼洋行
	副査	小原 伸樹
	副査	加藤 成樹