

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲口	第500号	氏名	Swarna Lakshmi Raman
	甲口保 乙口 乙口保 口修			
審査委員	主査 石丸 直澄 副査 馬場 麻人 副査 工藤 保誠			

題目

Analgesic Effect of Tranilast in an Animal Model of Neuropathic Pain and Its Role in the Regulation of Tetrahydrobiopterin Synthesis

(神経障害性疼痛モデル動物におけるトラニラストの鎮痛効果とテトラヒドロビオプテリン合成制御の役割)

要旨

神経障害性疼痛は、中枢神経あるいは末梢神経に何らかの損傷を受けた後に発症する慢性痛であり、高齢者に好発するため、世界的に困窮する患者が急増している。三叉神経障害性疼痛は痛みが強度であるが、使用される麻薬性鎮痛薬や抗てんかん薬などの薬剤は副作用が強く、高齢者では継続服用不可能であることも多いため、疼痛に苛まれている患者は多い。したがって、三叉神経障害性疼痛に対する効果的な治療法の開発は、社会的に喫緊の課題である。

本研究では、三叉神経障害性疼痛モデルラットにおけるテトラヒドロビオプテリン (BH4) 代謝経路と痛み伝達の関連を調査した。4週齢の雄性Sprague-Dawleyラットの眼窩下神経を結紮 (IONC) することにより、三叉神経障害性疼痛を誘発したところ、顔面部の触覚を検査する von Freyテストでは、神経損傷モデルの同側で閾値の低下 (痛みの誘発) が観察された。BH4代謝経路を抑制することが報告されているトラニラストおよび三叉神経障害性疼痛に使用される抗てんかん薬であるカルバマゼピンを投与することにより、痛みが軽減することが理解された。ロータロッドによる運動機能解析では、トラニラスト投与群では運動機能の低下は認めなかったが、カルバマゼピン投与群では、運動機能の低下が観察され、投薬によるふらつきが生じることが理解された。遺伝子解析では、BH4の生成に関わる酵素の一つであるセピアプチンレダクターゼをコードしている *sepiapterin reductase (Spr)* と *aldoketo reductase (Akr)* mRNA発現において、神経障害性疼痛による増加とトラニラストによる減少が観察された。これらの結果から、トラニラストはBH4代謝経路を抑制し、三叉神経障害性疼痛を軽減するとともに、全身性の副作用が少ない治療に結びつく可能性を示唆している。