

山田 寿彦氏の学位論文審査の要旨

論文題目

NAAG 分解酵素阻害薬である ZJ43 の PAG、RVM、LC 投与における鎮痛効果
(Analgesic effect of ZJ43, an N-acetylaspartylglutamate (NAAG) peptidase inhibitor,
administered into PAG, RVM and LC)

N-acetyl-aspartyl-glutamate (NAAG)は脊椎動物の中樞神経系に豊富に存在する神経伝達物質である。NAAG 自身はグルタミン酸の代謝型受容体のひとつである Metabotropic glutamate receptor type3 (mGluR3)の作動薬として働く。本研究は侵害刺激伝達に重要な役割をしている中脳水道周囲灰白質 Periaqueductal grey (PAG)、吻側延髄腹内側部 Rostro ventro medulla (RVM)、青斑核 Locus ceruleus (LC)における NAAG の役割を検討することを目的として行われた。

定位脳手術を用いて、SD ラットの PAG、RVM、LC にカテーテルを留置し、NAAG 分解酵素阻害薬である ZJ43 を 0.5 μ l の生食に溶解して投与した。痛みモデルとしてはホルマリンテストを用い、ラットの後肢に 5%ホルマリンを 50 μ l 皮下注することで作成した。またマイクロダイアリシス法を用いて、ホルマリンテスト時の PAG と RVM における NAAG とグルタミン酸の放出に対する ZJ43 の効果を検討した。

片側にホルマリン皮下注を行い対側の PAG に ZJ43 を投与すると、投与量依存性の鎮痛効果を示したが、同側の PAG 投与では効果はなかった。RVM への投与でも投与量依存性の鎮痛効果を示し、ZJ43 の効果は LY341495 により拮抗された。ホルマリン皮下注側と対側の LC または同側の LC に ZJ43 を投与すると、投与量依存性の鎮痛効果を示したが、ZJ43 の効果はホルマリン皮下注側と対側の LC で LY341495 により拮抗された。マイクロダイアリシス法では ZJ43 腹腔内投与によりホルマリン皮下注側と対側の PAG、RVM で NAAG の放出の増加がみられた。また、ホルマリン皮下注により、ホルマリン皮下注側と対側の PAG のみでグルタミン酸の放出がみられたが、ZJ43 投与でグルタミン酸の放出は抑制された。以上の研究より ZJ43 投与により NAAG の分解を抑制することによる鎮痛効果は PAG、RVM、LC を介する機序が含まれているが、その効果発現はそれぞれ異なる可能性が示された。

審査では、1.痛み評価系の妥当性、2. ZJ43、LY341495 は BBB を通過するのか、3. NAAG 発現のメカニズム、4. ZJ43 の NAAG 分解酵素阻害メカニズム、5.薬剤の脳への直接投与についての妥当性、6. NAAG の効果発現と NAAG 上昇の時間的なずれ、7. NAAG 産生部位について、8. NAAG の疼痛下行抑制系での位置づけ、9. ZJ43 および抗 NAAG 抗体の特異性、10.本実験結果を基にした治療の展望などについて質疑がなされ、申請者からは概ね良好な回答が得られた。

本研究は炎症性疼痛の、PAG、RVM、LC を介した下行抑制経路における NAAG の重要性を明らかにした研究として評価できる。

審査委員長

神経内科学担当教授

安東由喜雄