

様式 6-A) A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

星野 一 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目

The antihyperalgesic effects of intrathecal bupropion, a dopamine and noradrenaline reuptake inhibitor, in a rat model of neuropathic pain.

(神経障害性疼痛モデルラットにおける髄腔内ブプロピオンの鎮痛効果)

Anesthesia Analgesia. 2015 Feb;120(2):460-6. Hoshino H, Obata H, Nakajima K, Mieda R, Saito S.

(学位論文の要旨)

神経障害性疼痛は神経障害後に生じる非生理的な痛みであり、治療に難渋することが多い。内因性鎮痛機構である下行性抑制系に作用する抗うつ薬が第一選択薬として推奨されており、脊髄のノルアドレナリン及びセロトニンといった神経伝達物質を増加させることが重要とされている。同様にドーパミンに関しても、鎮痛機構への関与が報告されているが、脊髄におけるその動態は報告も少なく、その機序も明らかではない。星野らは、抗うつ薬の一種でドーパミン-ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるブプロピオンを神経障害性疼痛モデルラットの髄腔内に投与し、行動実験・薬理学実験によりその鎮痛効果を判定した。

その結果、**paw withdrawal** 試験では用量依存性にその鎮痛効果が認められた。そして、 $\alpha 2$ レセプター拮抗薬および **D-2** レセプター拮抗薬の投与によって鎮痛効果の減弱が認められた。さらに、髄腔内投与後の脊髄後角では、マイクロダイアリシス法より測定したノルアドレナリン及びドーパミンの増加が認められ、髄腔内投与によるブプロピオンの鎮痛効果は上記レセプターを介したものであることが示唆された。更に、障害側の脊髄後角部位のホモジナイズサンプルでは、**HPLC** 法により測定したノルアドレナリンおよびドーパミンの含有量が傷害後2週目に有意に上昇しており、脊髄内可塑性変化の可能性が示唆された。

今回の研究結果から、神経障害性疼痛に対する抗うつ薬による脊髄での鎮痛機序として、ノルアドレナリン、セロトニンに加え、ドーパミンによる鎮痛効果の可能性が示唆された。以上の研究結果は、難治性と言われる神経障害性疼痛の治療法開発において重要な知見と考えられ、博士(医学)の学位に値するものと判定した。

(審査 平成 27 年 2 月 19 日)

審査委員

主査 群馬大学教授（医学系研究科）
分子細胞生物学分野担任 石崎泰樹 印

副査 群馬大学教授（医学系研究科）
神経精神医学分野担任 福田正人 印

副査 群馬大学教授（医学系研究科）
脳神経内科学分野担任 池田佳生 印