

[別紙 2]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏名 武 田 憲 治

本研究は、極めて難治性である神経因性疼痛の成立および維持の機序と脊髄グリア細胞機能の関与を検討するため、神経因性疼痛（脊髄神経結紮）モデルラットを作成し、抗炎症薬の持続全身投与および持続髄腔内投与を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 脊髄神経結紮直後から 7 日間のメチルプレドニゾン持続全身投与および持続髄腔内投与により、ともに神経因性疼痛（アロディニア、熱性痛覚過敏）に起因する病的疼痛行動と脊髄アストロサイトの活性化が有意に抑制された。脊髄神経結紮直後からのメチルプレドニゾン全身投与および髄腔内投与により神経因性疼痛の成立が抑制されることが分かった。次に、脊髄神経結紮後 7 日目（すでに神経因性疼痛が成立した状態）から 3 日間メチルプレドニゾンを持続髄腔内投与し、その後 21 日間の経過を追った。脊髄神経結紮後 7 日目にみられた神経因性疼痛および脊髄アストロサイトの活性化は、3 日間のメチルプレドニゾン髄腔内投与により有意に抑制され、その効果は少なくともその後 21 日間持続した。神経因性疼痛成立後からの 3 日間のメチルプレドニゾン髄腔内投与により神経因性疼痛の維持が抑制されることが分かった。

脊髄神経結紮直後からのステロイド持続全身および髄腔内投与、また神経因性疼痛成立後からのステロイド持続髄腔内投与により、病的疼痛行動の軽快と脊髄の活性化アストロサイトの抑制が同時に見られることを明らかにし、それらの間に密接な、因果関係も含めた関連性が存在することを強く示唆した点において、本実験の結果は極めて意義深いものと考えられる。

2. 脊髄神経結紮直後から7日間のメロキシカム (COX-2 選択的阻害薬) 持続髄腔内投与により、病的疼痛行動と脊髄アストロサイトの活性化が有意に抑制された。次に、脊髄神経結紮後7日目から7日間のメロキシカム髄腔内投与では病的疼痛行動も脊髄アストロサイトの活性化も抑制されなかった。また、脊髄神経結紮後7日目から7日間のメロキシカム持続全身投与では、病的疼痛行動は部分的に抑制されたが脊髄アストロサイトの活性化は抑制されなかった。

病的疼痛状態の成立過程で COX-2 阻害薬の持続髄腔内投与を開始するとその成立を抑制し、この段階での COX-2 の関与を示唆した一方で、すでに病的疼痛状態が存在する状態下で COX-2 阻害薬の持続髄腔内投与を開始しても無効であり、脊髄における COX-2 は神経因性疼痛の維持には関与していないことを示したのは本研究が最初であり、本実験で得られた結果は非常に有意義である。さらに、神経因性疼痛成立後からの COX-2 阻害薬の全身投与は、神経因性疼痛に起因する疼痛行動を抑制したが脊髄アストロサイトの活性化を抑制しないという所見を同時に観察し、すでに成立した神経因性疼痛の維持に、脊髄の COX-2 は関与しないが末梢の COX-2 が部分的に関与する可能性を明確に提示した本実験の意義は大きい。

以上、本論文は難治性である神経因性疼痛の成立および維持に関する機序の一部と脊髄グリア細胞機能の関与を明らかにした。本研究は、これまで未知であった神経因性疼痛の成立および維持機序のさらなる解明と神経因性疼痛に対する臨床的な治療戦略の開発に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。