

審査の結果の要旨

氏名 李 簾 (Chi Li)

本研究は、 α_2 アドレナリン受容体作動薬のクロニジンの軟膏製剤を作成し、それを3種類のラット病的疼痛モデル（神経因性疼痛モデル、炎症性疼痛モデル、術後痛モデル）の疼痛部位（患側後肢足底）、あるいは場合によって非疼痛部位（健側後肢足底）に塗布することによって、以下の知見を得ている。

1. 神経因性疼痛モデルにおいては、クロニジンの疼痛部位への一回塗布によって少なくとも6時間以上持続する、用量依存性の鎮痛効果が認められた。また、免疫組織学的検討でも、クロニジンの疼痛部位への一回塗布による、脊髄後角細胞の神経活動状態の指標である Fos 蛋白陽性細胞の有意な抑制効果が認められた。以上により行動学的に、かつ免疫組織学的に、クロニジン軟膏の疼痛部位への一回塗布による有意な鎮痛効果が示された。クロニジンの疼痛部位への一回塗布による鎮痛効果は、軟膏塗布部以外では認められず、また、軟膏を疼痛部位以外へ塗布した場合には、疼痛部位、非疼痛部位とも鎮痛効果が認められなかった。以上より、クロニジンの疼痛部位局所塗布による局所的鎮痛効果は、クロニジンの血中吸収などに基づく全身的作用でなく、局所的作用によるものと思われた。また、クロニジンの疼痛部位への一回塗布による局所鎮痛効果は、 α_2 アドレナリン受容体拮抗薬のヨヒンビンの前投与によって拮抗された。これにより、 α_2 アドレナリン受容体を介した鎮痛効果であることが示された。以上を総合すると、神経因性疼痛モデルにおいてクロニジン軟膏の疼痛部位への単回投与によって認められた鎮痛効果は、末梢神経の α_2 アドレナリン受容体を介した局所的鎮痛効果であると考えられた。

2. 一方、ラットの炎症性疼痛モデルにおいては、クロニジン軟膏の患側足底への単回投与によって行動学的な鎮痛効果、脊髄 Fos 蛋白発現抑制効果とも認められなかった。
3. 同様に、術後痛モデルにおいても、クロニジン軟膏の患側足底への単回投与による有意な行動学的鎮痛効果や脊髄 Fos 蛋白発現抑制効果は認められなかった。しかし、術後痛モデルでクロニジン軟膏を1日1回6日間にわたって反復投与した場合、手術の翌日から用量依存性の、熱刺激に対する鎮痛効果が認められた。神経因性疼痛と同様ヨヒンビン前処置でその効果は拮抗された。ただし機械的触刺激に対する鎮痛効果は経過中認められなかった。

以上、本研究は、ラットの神経因性疼痛モデルにおいて、クロニジン軟膏の疼痛部位局所塗布が長時間持続する有意な鎮痛効果を発揮することを、行動学的検討のみならず免疫組織学的検討も駆使して、始めて明らかにすることに成功した。また、その鎮痛効果が、末梢神経の α_2 アドレナリン受容体を介した局所的鎮痛効果である可能性も明らかにすることができた。また、クロニジン軟膏単回投与による鎮痛効果は、神経因性疼痛モデルのみで認められる一方、炎症性疼痛モデルや術後痛モデルでは認めらず、繰り返し投与によって術後痛モデルでは部分的な鎮痛効果が認められることなど、クロニジン軟膏の極めて興味深い薬物特性を明らかにすることにも成功した。

炎症性疼痛や術後痛においては、クロニジン軟膏の良好な鎮痛効果が認められなかった。しかしこれらの疼痛は、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)やオピオイドなど一般的な鎮痛薬によく反応する。一方、神経因性疼痛は、これらに対する反応が極めて乏しく、加えて他の薬物、治療法に対しても反応しにくい難治性の疼痛である。その中で、クロニジンを始めとする α_2 アドレナリン受容体作動薬は、他の疼痛に比べ神経因性疼痛に対する鎮痛効果がむしろ増強する可能性がいくつかの研究で指摘されていた。しかし、実際の臨床において、鎮痛目的でクロニジンを始めとする α_2 アドレナリン受容体作動薬の全身投与あるいは

は脊髄投与を行った場合、鎮静、血圧低下、徐脈、反跳性高血圧などの問題となる副作用がしばしば生じる。このために、これらの製剤はすでに他の目的（降圧、人工呼吸時の鎮静など）で市販されているにもかかわらず、鎮痛薬として一般的に使用されるには至っていない。その点、軟膏製剤は、疼痛部位に薬物を高濃度に投与でき、しかも全身的副作用を軽減できる利点が考えられることに着目して、今回ラットの神経因性疼痛モデルでの試験を行ったが、予想通り、神経因性疼痛における副作用のない鎮痛効果を示すことに成功した。

本研究は、種々の手法や疼痛モデルを駆使して広範な実験を展開している。またその研究結果は、難治性疼痛である神経因性神経因性疼痛に対する有効な治療法を提供する基礎を提供するものとして極めて価値の高いものと考えられる。これらの点から、本研究は学位の授与に十分値するものと考えられる。