

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 玉 井 久 義

本研究はオピオイド受容体のホモロジースクリーニングから発見された最も新しいオピオイド受容体のノシセプチンレセプターとそのリガンドであるノシセプチンの痛みに関する生体内での働きを調べるために、ノシセプチンレセプターアンタゴニスト JTC-801 を利用したものであり、下記の結果を得ている。

1. ラットのL5およびL6の脊髄神経結紮をおこなうと、結紮側の肢に著しい接触性アロディニアが生じた。ノシセプチンレセプターアンタゴニストJTC-801を経口投与（全身投与）したところ、この接触性アロディニアは用量依存性に抑制された。
2. 1と同様に、ラットにL5およびL6脊髄神経結紮をおこなうと、結紮側の肢に著しい接触性アロディニアが生じ、これに対して、ノシセプチンレセプターアンタゴニストJTC-801を脊髄くも膜下腔投与したところ、接触性アロディニアは用量依存性に抑制された。
3. ラットの後肢足底にフォルマリンを皮下注入すると時間経過において2相性の足を舐めるといった疼痛反応（licking behavior）を生じた。JTC-801経口投与は、このうちフォルマリンテスト第1相の疼痛反応には影響しなかったが、第2相の疼痛反応を用量依存性に抑制した。
4. ラットの後肢足底にフォルマリンを皮下注入すると脊髄にc-Fosタンパクが発現した。JTC-801経口投与は、このフォルマリン注入で誘発された脊

髄後角laminae I/IIのc-Fosタンパク発現のみを抑制し，他のlaminaeのc-Fosタンパク発現には影響しなかった。

以上の本論文はこれまで疼痛との関連が不明確であったノシセプチンの働きを調べるために，ラット神経因性疼痛モデルおよび炎症性疼痛モデルの2つのモデルに対して，ノシセプチンレセプターアンタゴニストを用いて研究したものである。この結果，疼痛状態における内因性ノシセプチンは疼痛の維持に関与しており，また，その作用部位として脊髄が関係していることを明らかにしたことは，新しいオピオイドであるノシセプチン研究の解明に重要な貢献をなすと考えられ，学位の授与に値すると考えられる。