

審査結果の要旨

論文題目 「Effect of Peptidase Inhibitors on Dynorphin A (1-17) or (1-13)-Induced Antinociception and Toxicity at Spinal Level」
(ペプチダーゼ阻害剤による脊髄投与したダイノルフィン A (1-17)と(1-13)の抗侵害作用と毒性に関する研究)

学位申請者 松田 光正

本論文は、脊髄投与したダイノルフィンの抗侵害（鎮痛）作用及び神経学的毒性に対するペプチダーゼ阻害剤の効果を薬理学的に検討した研究である。

具体的には、始めにマウス輸精管を用いて、ダイノルフィン及び各種ペプチダーゼ阻害剤[アマスタチン(A)、カプトプリル(C)、及びホスホラミドン(P)]による電氣的収縮に対する抑制効果を検討し、2種類及び3種類のペプチダーゼ阻害剤の混合処理によりダイノルフィンによる抑制効果が増強することを明らかにした。次に、ラットを用いて、髄腔内に留置したカテーテルを通じてダイノルフィン及び各種ペプチダーゼ阻害剤を投与し、個体における抗侵害作用および神経学的毒性を Tail Flick 法および von Frey テストによって評価した。阻害剤としては、上記 A、C、及び P に加えて、ダイノルフィン変換酵素阻害薬であるパラヒドロキシマーキュリー安息香酸 (PHMB) を使用した。その結果、ACP による前処理はダイノルフィンの抗侵害作用を著しく増加させる (30~50 倍) 一方、ACP 及び PHMB 両方で前処理した場合にはアロディニア及び運動失調が認められ、その神経学的毒性にはダイノルフィン C 末端側構造が寄与していることを明らかにした。以上の結果から、ダイノルフィンの有する用量依存的な抗侵害作用と神経学的毒性作用の発現についての二面性は、生体内でのダイノルフィンの分解産物の違いにより説明できると結論づけた。

本論文に対して、各審査委員から次のような質疑がなされた。

- 1) 鎮痛効果の評価系として輸精管を用いた理由
- 2) カテーテルの先端が適切な位置に存在することの確認方法
- 3) ACP 及び PHMB の前処理によるダイノルフィンの鎮痛作用及び神経毒性発現の実験条件設定
- 4) ラットの作用発現に関する個体差に対する実験上の配慮
- 5) μ 受容体脊髄内での分布、及びその分布が脊髄硬膜外刺激などの疼痛治療への有用性
- 6) 薬剤が硬膜外腔に漏出する可能性とその実験結果への影響
- 7) 麻痺・失調などヒトの神経所見で使われる言葉を動物実験の評価として用いることの妥当性
- 8) ダイノルフィンが NMDA 受容体に作用し、疼痛を引き起こす機序
- 9) 鎮痛作用を示すダイノルフィンのペプチド構造
- 10) ダイノルフィンの投与部位の違い（髄腔内、脳室内）が鎮痛効力に及ぼす影響とその機序
- 11) 臨床的にがんなど疼痛やストレス下におけるオピオイドペプチドの有効性
- 12) 今後の課題としての髄腔内投与や脳室内投与以外も含めた臨床応用の可能性

これらの質問に対して申請者は、本論文から得られた実験結果、ならびに多くの関連論文の知見に基

づく文献的考察を踏まえ、論理的かつ適切に回答し、本論文における当該分野における意義づけと将来における発展性を明らかにした。

以上の結果、本論文は学位論文として十分な内容を有するものと審査委員全員の一致で判定された。したがって、申請者 松田 光正 は東海大学博士（医学）の学位を授与されるに値すると判断した。

論文審査委員

主査	博士（医学）	秦野 伸二	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（薬学）	嶋澤るみ子	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	医学博士	松前 光紀	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	鈴木 利保	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	竹中 元康	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）