




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第310号	氏名	奥田健太郎
審査委員会委員		主査氏名	津村弘 
		副査氏名	重光修 
		副査氏名	田村彰 
論文題目：New anthranilic acid derivative, EAntS-GS, attenuates Freund's complete adjuvant-induced acute Pain in rats			
論文掲載誌名：Journal of Surgical Research			
論文要旨：疼痛は様々な病態に伴って生じるが、時には治療に難渋することがある。最近の研究では様々な抗酸化物質が鎮痛効果を有することが報告されている。この研究では、アントラニル酸・ビタミン E・グルタチオンを化学的に結合した新規誘導体 EAntS-GS を作成し、Freund's complete adjuvant (FCA) を用いて炎症性疼痛を惹起させたラットに投与し、その鎮痛効果について検討している。			
研究対象、および方法 250-300g の雄 SD ラットの足底に FCA を投与し、急性炎症を生じさせ痛覚過敏状態を作成した。FCA 投与 24 時間後より生理食塩水皮下投与、EAntS-GS 皮下投与、EAntS-GS 患部への直接投与（塗布）を開始し、鎮痛効果を planter test を用いて測定した。研究終了時点において全身麻酔下に犠死させ、足底組織の採取、足底組織における炎症細胞数、myeloperoxidase(MPO)を測定した。また、ウェスタンブロットで組織中の誘導型 nitric oxide synthase(iNOS)と protease-activated receptor-2(PAR2)の測定を行った。			
結果 EAntS-GS 皮下投与群で生理食塩水投与群と比較して著明な鎮痛効果を確認することができた。また、EAntS-ES 皮下投与群では組織中の炎症細胞浸潤が少なく、MPO も低値を示した。更に、足底組織中の iNOS や PAR2 の発現も抑制されていた。EAntS-GS の患部への直接投与でも同様の結果が得られた。			
考察 今回の研究では新規に合成された EAntS-GS を作成し、その鎮痛効果を確認することができた。iNOS は疼痛の発現に関与し、これを抑制することで炎症、及び疼痛を抑制することが報告されている。また、PAR2 は熱や機械的刺激による痛覚過敏の発現に関与していることが知られている。今回の研究でも FCA の投与により iNOS と PAR2 の著明な発現が認められ、EAntS-GS の投与により両者とも抑制することが示され、鎮痛効果を発揮したものと考えられた。更に iNOS や PAR2 には炎症反応に深く関与していることが知られている。炎症反応の指標として測定した炎症細胞数と MPO も減少しており、本効果は iNOS と PAR2 の発現抑制を介した抗炎症効果が関係している可能性が示唆された。			
本研究は、新規合成された EAntS-GS の鎮痛効果とその機序を検討し、EAntS-GS が新たな鎮痛薬になる可能性を見出した意義のある研究であり、審査委員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。			

学 位 論 文 要 旨

氏名 奥田 健太郎

論 文 題 目

New anthranilic acid derivative, EAntS-GS, attenuates Freund's complete adjuvant-induced acute pain in rats (アントラニル酸新規誘導体、EAntS-GS はラットにおける Freund's complete adjuvant による急性疼痛を抑制する)

要 旨

ア. 諸言 (目的)

疼痛は様々な病態に伴って生じるが、時には治療に難渋することがある。最近の研究では様々な抗酸化物質が鎮痛効果を有することが報告されている。この研究ではアントラニル酸、ビタミン E、グルタチオンを化学的に結合した新規誘導体 EAntS-GS を作成し、Freund's complete adjuvant (FCA) を用いて炎症性疼痛を惹起させたラットに投与し、その鎮痛効果について検討したので報告する。

イ. 研究対象、および方法

250-300g の雄 SD ラットの足底に FCA を投与し、急性炎症を生じさせ痛覚過敏状態を作成した。FCA 投与 24 時間後より生食皮下投与、EAntS-GS 皮下投与、EAntS-GS 患部投与を開始し、鎮痛効果を planter test を用いて測定した。研究終了時点において全身麻酔下に犠死させ、足底組織の採取、足底組織における炎症細胞数、myeloperoxidase(MPO)を測定した。また、ウェスタンブロットで組織中の誘導型 Nitric Oxide Synthase (iNOS)と protease-activated receptor-2(PAR2)の測定を行った。

ウ. 結果

EAntS-GS 皮下投与群で生理食塩水投与群と比較して著明な鎮痛効果を確認することができた。また、EAntS-GS 皮下投与群では組織中の炎症細胞浸潤が少なく、MPO も低値を示した。更に、足底組織中の iNOS や PAR2 の発現も抑制されていた。

エ. 考察

今回の研究ではアントラニル酸、ビタミン E、グルタチオンにより新規合成された EAntS-GS を作成し、その鎮痛効果を確認することができた。この鎮痛機序としては iNOS の関与が考えられた。iNOS は疼痛の発現に関与し、これを抑制することで炎症、及び疼痛を抑制することが報告されている。今回の研究でも FCA の投与により iNOS の著明な発現が認められ、EAntS-GS の投与により iNOS の発現を抑制され、鎮痛効果を発揮していることから iNOS の抑制が鎮痛効果を示したと考えられた。一方、PAR2 は熱や機械的刺激による痛覚過敏の発現に関与していることが知られている。今回の研究において、FCA の投与により PAR2 の過剰な発現が認められたが、EAntS-GS の投与により PAR2 の発現が著明に抑制されていることから、PAR2 の抑制も EAntS-GS 投与による鎮痛機序に関与している可能性が考えられた。更に iNOS や PAR2 には炎症反応に深く関与していることが知られている。今回の研究で FCA 投与により足底組織中の MPO が増加したが、EAntS-GS の投与により MPO が減少しており、本効果は iNOS と PAR2 の発現抑制を介した抗炎症効果が関係しているかもしれない。

オ. 結語

今回の研究により EAntS-GS には鎮痛効果を有することを示した。その効果は抗侵害受容作用と iNOS と PAR2 の発現抑制による抗炎症効果が関与していることが示唆された。疼痛後の投与により鎮痛効果を得ることができ、更に障害部位に直接投与しても有効であった。今回の研究結果により EAntS-GS は新たな鎮痛薬となる可能性が示唆された。