T2R2 東京科学大学 リサーチリポジトリ
Science Tokyo Research Repository

# 論文 / 著書情報
# Article / Book Information

| | |
|---|---|
| 題目(和文) | 急性術後疼痛の治療標的としてのテトラヒドロビオプテリンの研究 |
| Title(English) | Study of tetrahydrobiopterin as a therapeutic target for acute post-surgical pain |
| 著者(和文) | 新井宏和 |
| Author(English) | Hirokazu Arai |
| 出典(和文) | 学位:博士(理学),<br>学位授与機関:東京工業大学,<br>報告番号:甲第11575号,<br>授与年月日:2020年9月25日,<br>学位の種別:課程博士,<br>審査員:一瀬 宏,長田 俊哉,林 宣宏,加藤 明,中村 信大 |
| Citation(English) | Degree:Doctor (Science),<br>Conferring organization: Tokyo Institute of Technology,<br>Report number:甲第11575号,<br>Conferred date:2020/9/25,<br>Degree Type:Course doctor,<br>Examiner:,,,, |
| 学位種別(和文) | 博士論文 |
| Category(English) | Doctoral Thesis |
| 種別(和文) | 要約 |
| Type(English) | Outline |

Powered by T2R2 (Science Tokyo Research Repository)

テトラヒドロビオプテリン(BH4)は、モノアミン神経伝達物質や一酸化窒素の生合成に必須な補因子として働く生理活性物質である。近年、作用機序はまだ明らかとなっていないが、BH4 が神経障害性疼痛や炎症性疼痛に関与することが報告された。本研究では、神経障害性疼痛や炎症性疼痛とは発症機序が異なると考えられる急性術後痛の発症にも BH4 が関与しているか、また BH4 がどのような機序で術後疼痛と関与しているかを明らかにすることを目的とした。

急性術後痛モデルとして、齧歯類の足底切開モデル(Brennan モデル)を用いた。BH4 産生酵素である GTP cyclohydrolase 1 (GTPCH)および Sepiapterin reductase(SPR)の遺伝子発現と GTPCH タンパク質レベルが、切開した患部組織において上昇していること、さらに切開後 7 日間にわたって、BH4 濃度が皮膚組織で上昇していることを明らかにした。

この BH4 濃度の上昇が急性術後疼痛に関与していることを確認するため、本研究では 2 つの動物実験を実施した。 1 つ目は組織中の BH4 濃度が野生型と比較して減少している *Spr* ノックアウト(KO)マウスを用いた解析である。*Spr*KO マウス群と、野生型および *Spr* ヘテロ KO マウス群に足底切開モデルを作製し機械痛覚過敏を評価した。その結果、*Spr*KO マウス群は抗侵害受容の表現型を示すことを明らかとした。2 つ目は、ラット足底切開モデルへの SPR 阻害剤 QM385 投与試験である。QM385 の投与により、皮膚組織中 BH4 濃度の低下とともに QM385 投与量依存的な疼痛閾値の改善効果が観察された。遺伝子とタンパク質の発現解析の結果も併せて、これらの結果は、BH4 が急性術後疼痛モデルにおいて、機械痛覚過敏発症に寄与する重要な物質であることを示した。

次に、急性術後疼痛における BH4 増加のメカニズムを明らかにするため、免疫染色法を用いて足底切開モデルの損傷組織における GTPCH 発現細胞を解析した。その結果、マクロファージマーカーCD11 b および CD68 が、GTPCH タンパク質とほぼ全て共局在を示したのに対し、肥満細胞マーカーmast cell tryptase(MCT)および avidin と、GTPCH タンパク質は一部の細胞にしか共局在が認められなかった。これらの結果は、ラット足底切開モデルの損傷部位において、マクロファージが BH4 を産生している主な細胞であること、急性術後疼痛の発症に損傷部位に遊走してくるマクロファージが関与していることを示唆した。

現在、BH4 量を調節することによって鎮痛効果を示す既存薬は存在していない。マクロファージで BH4 産生経路を阻害する手段および薬物は、オピオイドに代わる新たな急性術後疼痛治療法へと繋がることが期待される。