

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), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11575号, 授与年月日:2020年9月25日, 学位の種別:課程博士, 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), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11575号, Conferred date:2020/9/25, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第	号	学位申請者氏名	新井 宏和	
論文審査 審査員		氏名	職名	氏名	職名
	主査	一瀬 宏	教授	加藤 明	准教授
	審査員	林 宣宏	准教授		
		長田 俊哉	准教授		
中村 信大		准教授			

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「急性術後疼痛の治療標的としてのテトラヒドロピオプテリンの研究」と題し、序論、三章からなる本論、および、総括より構成されている。

序論では、本研究の背景として急性術後疼痛とその治療の問題点について述べている。手術患者のほとんどが術後痛を経験するが、術後痛の管理が十分でないと生活の質が大きく低下すること、現在主な疼痛治療薬として用いられているオピオイドは、重篤な副作用がある上に乱用が社会問題となっており、非オピオイド治療薬が医療現場で求められていることを述べている。テトラヒドロピオプテリン(BH4)は、カテコールアミンやセロトニン、一酸化窒素などの生合成に必須な補因子であるが、近年神経障害性疼痛の発症に関与することが報告されていることを述べている。しかし、術後痛の発症におけるBH4の関与については明らかとなっていないことを述べている。

第一章「ラット足底切開モデルにおける損傷組織中BH4量およびBH4関連遺伝子の発現変動解析」では、ラット足底切開モデルの損傷皮膚、足底筋などを用いて遺伝子発現やタンパク質量変化を解析し、切開していない健側組織との比較を行ったことを述べている。切開した皮膚および足底筋組織において足底切開数時間後から7日間にわたり、BH4産生酵素であるGTP cyclohydrolase 1(GTPCH)およびsepiapterin reductase (SPR)さらに一酸化窒素合成酵素の一つであるinducible NOS (iNOS)のmRNAレベルが健側と比較して有意に上昇していたこと、一方、皮膚組織中のGTPCHおよびiNOSタンパク質量の変化を検討した結果、切開してから24時間後のみ上昇していたことを述べている。さらに、損傷皮膚中BH4濃度について健側と比較を行ったところ、健側皮膚と比較して有意なBH4濃度の上昇が確認されたことを述べている。

第二章「BH4産生減少が齧歯類足底切開モデルの機械痛覚過敏に与える影響」では、組織中のBH4濃度が低下しているSprノックアウトマウスを用いて足底切開モデルを作製し、疼痛閾値の変化を調べた結果、Sprノックアウトマウスでは疼痛閾値が上昇していたことを述べている。さらに、末梢組織に選択的なSPR阻害剤QM385を投与し、ラット足底切開モデルで疼痛閾値の検討を行ったところ、QM385に用量依存的な抗侵害受容作用が観察され、その作用が陽性対象として投与したオピオイド系鎮痛薬と同等であったことを述べている。そして、これらの動物試験結果よりBH4が足底切開モデルの機械的刺激に対する痛覚過敏発症に寄与していることが示唆されたことを述べている。

第三章「ラット足底切開モデル患部組織におけるBH4産生細胞の同定とBH4を介した急性術後疼痛発症メカニズムの考察」では、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発現細胞を調べた結果を述べている。GTPCHタンパク質は2つのマクロファージマーカーCD11bおよびCD68陽性細胞と共発現していることが明らかとなったが、肥満細胞マーカーであるmast cell tryptase (MCT)およびavidinとの共局在はほとんど確認されなかったことを述べている。これらの結果から、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と考えられたと考察している。

総括では、本研究結果のまとめを述べて、末梢組織中のBH4産生経路を阻害する薬物が、オピオイドに代わる新たな急性術後疼痛治療薬へと繋がることを期待されることを述べている。

以上を要するに、本論文はBH4が急性術後疼痛モデルの機械痛覚過敏発症に寄与する重要な物質であることを明らかにしたものであり、理学的貢献するところが大きい。よって、本論文は博士(理学)の学位論文として十分な価値があるものと認められる。