




## 論文審査の要旨および担当者

報告番号	※甲第 <b>138</b> 号	氏名	長岡 高史
論文審査担当者	主査	教授	櫻田 忍 
	副査	教授	石川 正明 
	副査	教授	大久保 恭仁 
(論文審査の要旨)			
<p>本論文は疼痛制御機構におけるカンナビノイド受容体の薬理的および生理学的関与を解明する目的で、CB<sub>1</sub>受容体拮抗薬である AM251 の疼痛関連行動発現機構および大麻含有成分である <math>\beta</math>-caryophyllene の抗侵害作用発現機構について検討した。</p>			
<p>1. AM251 の脊髄クモ膜下腔内投与による疼痛関連行動は CB<sub>1</sub> 受容体作動薬である ACEA によって有意に抑制されたが、CB<sub>2</sub> 受容体作動薬である JWH-133 では影響を受けなかった。さらに、CB<sub>1</sub> 受容体アンチセンスオリゴデオキシヌクレオチドの前処理によっても、AM251 誘発性疼痛関連行動は抑制されることを見出している。AM251 は CB<sub>1</sub> 受容体を介して疼痛関連行動を引き起こすことが明らかになった。</p>			
<p>2. AM251 誘発性疼痛関連行動は NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬および NMDA 受容体拮抗薬によって、用量依存的かつ有意に抑制された。また、substance P および glutamate を遊離枯渇することが知られている capsaicin 前処理により、AM251 誘発性疼痛関連行動は有意に抑制されることを明らかにした。</p>			
<p>3. ウェスタンブロット法を用いて AM251 投与時の腰髄 ERK のリン酸化について検討したところ、ERK1、ERK2 のリン酸化の著明な増加が認められた。このリン酸化の増加は MEK 阻害剤である U0126 の投与によって抑制され、さらに AM251 誘発性疼痛関連行動も有意に抑制されることを明らかにした。</p>			

4. AM251 投与による ERK1、ERK2 のリン酸化の増加は、nNOS 阻害剤である N<sup>ω</sup>-propyl-L-arginine によって用量依存的に抑制されたが、iNOS 阻害剤である 1400W による抑制効果は微弱であったことより、AM251 誘発性疼痛関連行動の増加には nNOS の活性化が関与していることが明らかになった。
  
5. 大麻含有成分である  $\beta$ -caryophyllene の足蹠内投与による抗侵害作用は CB<sub>1</sub> 受容体拮抗薬である AM251 では抑制されず、CB<sub>2</sub> 受容体拮抗薬である AM630 により抑制されたことから、 $\beta$ -caryophyllene の抗侵害作用は CB<sub>2</sub> 受容体の活性化を介して発現することを示した。さらに  $\beta$ -caryophyllene の抗侵害作用は naloxone methiodide,  $\beta$ -endorphin 抗血清および  $\beta$ -funaltrexamine の足蹠内前処理により有意に抑制されたことから、その作用は足蹠内の  $\beta$ -endorphin の遊離による  $\mu$  受容体の活性化を介して発現していることを明らかにした。

以上、本論文で示した知見は脊髄および末梢神経系におけるカンナビノイドの疼痛制御機構の違いを解明したものであり、博士（薬学）の学位を与えるのにふさわしいと考える。