




論文審査の要旨および担当者

報告番号	※甲第 137 号	氏名	高木 宏和
論文審査担当者	主査	教授	櫻田 忍 
	副査	教授	大野 勲, 
	副査	教授	丹野 孝一 
(論文審査の要旨)			
<p>本論文では脊髄疼痛制御機構におけるμ受容体サブタイプの機能的関与を解明する目的で、疼痛誘発物質である、NMDA、substance P および capsaicin により誘発される疼痛関連行動に対する内因性μ受容体ペプチド endomorphin-1 (EM1) および endomorphin-2 (EM2) の抗侵害作用機構について解析した。</p>			
<p>1. NMDA および capsaicin の脊髄クモ膜下腔内投与により誘発される疼痛関連行動は EM1 および EM2 により用量依存的に抑制され、その抑制作用はμ受容体拮抗薬である CTOP により拮抗されることを見出した。さらに、EM1 および EM2 の疼痛関連行動抑制作用はそれぞれの diastereoisomer である D-Pro²-endomorphin-1 (D-Pro²-EM1) または D-Pro²-endomorphin-2 (D-Pro²-EM2) によって、特異的に拮抗されることを見出した。すなわち、EM1 の抗侵害作用は D-Pro²-EM1 により、EM2 の抗侵害作用は D-Pro²-EM2 によって拮抗作用が認められた。</p>			
<p>2. Substance P の脊髄クモ膜下腔内投与により誘発される疼痛関連行動は、EM1 および EM2 により用量依存的に抑制され、その抑制作用はμ受容体拮抗薬である CTOP により拮抗されたが、NMDA および capsaicin に対する EM1 の抑制作用とは異なることを明らかにした。すなわち、EM1 の substance P 誘発疼痛関連行動に対する抑制作用は D-Pro²-EM1 および D-Pro²-EM2 によって全く拮抗されず、Tyr-W-MIF-1 の diastereoisomer である [D-Pro²] Tyr-W-MIF-1 によって拮抗されることを見出した。一方、EM2 の substance P 誘発疼痛関連行動に対する抑制作用は、NMDA および capsaicin に対する EM2 の抑制作用と同様に、D-Pro²-EM2 に</p>			

よって拮抗されることが明らかとなった。

3. 非可逆性 μ_1 受容体拮抗薬である naloxonazine (NLZ) の低用量 (2mg/kg, s. c.) 処理下では capsaicin 誘発性疼痛関連行動に対する EM2 の抗侵害作用に影響を及ぼさなかった。しかし、低用量 NLZ 処理下では、EM2 の抗侵害作用は D-Pro²-EM2 では拮抗されず、逆に D-Pro²-EM1 により拮抗され、作用する受容体のスイッチング現象が発現することが明らかとなった。

本論文は、NMDA、substance P および capsaicin の脊髄クモ膜下腔内投与により誘発される疼痛関連行動は EM1 および EM2 によって抑制され、その抑制作用はそれぞれ薬理学特性の異なる μ 受容体の亜型を介して発揮されることを明らかにしたものであり、博士（薬学）の学位を与えるのにふさわしいと考える。