

群では5例でRI治療が行われたが抗甲状腺剤による寛解例はなかった。寛解した患者はB群では14例中5例、C群では21例中7例であり、GAD抗体陽性患者では抗甲状腺による寛解率が有意に低かった。GAD抗体陽性患者は抗甲状腺剤による寛解が困難であり、RI治療や手術が望ましいと考えられた。

本研究はパセドウ病患者の治療を行う際に治療法を選択するうえで考慮すべき点を指摘した価値ある論文である。

氏名	林 隆 之
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第2586号
学位授与の日付	平成21年7月17日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	<b>Intracerebroventricular fluvoxamine administration inhibited pain behavior but increased Fos expression in affective pain pathways</b> (フルボキサミンは疼痛行動を抑制し情動経路のFos蛋白発現を増加させる)
主論文公表誌	Pharmacology, Biochemistry and Behavior 第91巻 441-446頁 2009年
論文審査委員	(主査)教授 川上 順子 (副査)教授 安藤 智博, 櫻井 裕之

## 論文内容の要旨

### 〔目的〕

神経因性難治性疼痛は、モルヒネを始め通常の鎮痛薬の効果がなく、臨床では抗うつ薬が投与されている。本研究は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)フルボキサミンの鎮痛効果を、ホルマリン誘発疼痛と座骨神経結紮アロディニアモデルで検討した。さらに、情動経路の中心である扁桃体と前頭前野において、Fosタンパクの発現が、痛み刺激やSSRI投与によりどのように変化するかを観察し、SSRIの鎮痛機序が、痛みの情動的側面への影響によるものであるかどうかの検討を行った。

### 〔対象および方法〕

1. SSRIの鎮痛作用の検討：ホルマリン誘発疼痛テスト、座骨神経アロディニアモデルを使用し、フルボキサミンおよびセロトニン受容体遮断薬(WAY100635, ケタンセリン)を脳室内投与し、疼痛閾値を測定した。
2. Fosタンパクの発現の解析：扁桃体中心核(Ce)、基底外側核(BLA)、前頭前野皮質(PFC)におけるFos陽性細胞数を、①コントロール、②ホルマリンテスト、③生理食塩水、④生理食塩水+ホルマリンテスト、⑤フルボキサミン、⑥フルボキサミン+ホルマリンテストの各群で算出し、各群間の統計的有意差を求めた。

### 〔結果〕

1. フルボキサミンの鎮痛作用：脳室内投与(2, 6および12 $\mu$ g)は、ホルマリン誘発侵害反応を抑制した。さらに、座骨神経結紮アロディニアモデルにおいても有意な鎮痛効果が確認された。選択的セロトニン受容体遮断薬、WAY100634(5-HT<sub>1A</sub>)、ケタンセリン(5-HT<sub>2</sub>)はフルボキサミンの鎮痛作用を阻害した。
2. Fosの発現：ホルマリン誘発疼痛およびアロディニアモデルにおいて、PFC、BLA、CeでFos陽性細胞の発現が増加した。フルボキサミン単独投与においてもPFC、BLAでのFos陽性細胞発現が増加したが、ケタンセリンでは抑制されず、WAY100634投与ではFos発現をさらに増加させたことから、フルボキサミンの作用には5-HT<sub>1A</sub>活性が関与することが示唆された。

### 〔考察〕

5-HT<sub>1A</sub>は脳内に広く分布し、シナプス伝達を抑制することが知られている。一方、5-HT<sub>2</sub>はK<sup>+</sup>コンダクタンス

を減少させ、細胞を興奮させる作用があり、下行性鎮痛経路と関連があるとされている。これらの受容体を介してフルボキサミンの鎮痛作用が発現したと考えられる。

〔結論〕

フルボキサミンには、鎮痛作用があり、その作用にはセロトニン受容体 5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>2</sub> が関与することが示された。また、Fos の発現実験から、フルボキサミンの作用は情動中枢である PFC、BLA において、5-HT<sub>1A</sub> 受容体活性が関与しており、それにより痛みの情動面へ作用していることが示唆された。

### 論文審査の要旨

学位申請研究は、モルヒネを始め通常の鎮痛薬の効果がない難治性の神経因性疼痛に、臨床で使用される選択的セロトニン再取込み阻害剤 (SSRI) の鎮痛効果を、ホルマリン誘発疼痛と座骨神経結紮アロディニアモデルで検討したものである。臨床においての効果を動物基礎研究により神経因性疼痛だけでなく、急性痛にも効果があること、その鎮痛作用にはセロトニン受容体 5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>2</sub> が関与することを明らかにした。また、Fos の発現実験から、情動中枢である前頭前野と扁桃核において、SSRI の作用は 5-HT<sub>1A</sub> 受容体が関与しており、それにより痛みの情動面へも作用することが示唆された。

SSRI の鎮痛効果を確認し、その作用機序を明らかにした臨床的にも価値ある研究である。

15

氏名	マツダ アキコ 松田明子
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第 2587 号
学位授与の日付	平成 21 年 7 月 17 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当 (博士の学位論文提出者)
学位論文題目	慢性血液透析患者における Toll-like 受容体とシグナル伝達関連遺伝子発現
主論文公表誌	日本透析医学会雑誌 第 41 巻 第 9 号 611-616 頁 2008 年
論文審査委員	(主査) 教授 新田 孝作 (副査) 教授 八木 淳二, 木林 和彦

### 論文内容の要旨

〔目的〕

感染防御機能には自然免疫と獲得免疫があるが、侵入病原体の認識とその初期駆逐に重要な役割を持つ Toll-like 受容体 (TLR) の機構が解明されつつある。慢性腎不全患者では、lipopolysaccharide (LPS) 刺激に対する単球の炎症性サイトカイン産生反応が低下している。その原因の一つとして、TLR の異常が考えられる。今回我々は、慢性血液透析 (HD) 患者における TLR2 と TLR4 の発現状態とシグナル伝達関連遺伝子の異常の有無を検討した。

〔対象および方法〕

HD 患者 21 名と健常者 10 名を対象とした。全白血球から mRNA を抽出し、array キットにより TLR1-10 およびそのシグナル伝達に関与する 113 遺伝子の発現を網羅的にスクリーニングした。発現強度に変化がみられる遺伝子の発現レベルを定量的リアルタイム PCR により評価した。末梢静脈血を採取し、単球 (CD14 陽性細胞) 表面に発現する TLR2 と TLR4 を特異的モノクローナル抗体により染色し、その陽性率をフローサイトメトリーで解析した。同時に LPS 刺激に対する単球の炎症性サイトカイン (TNF- $\alpha$  と IL1 $\beta$ ) 産生反応を細胞内サイトカイン染色法により調べた。