

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	横 見 央
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目			
<p>The Serotonin-Mediated Anti-Allodynic Effect of Yokukansan on Paclitaxel-Induced Neuropathic Pain （パクリタキセル誘発性神経障害性疼痛に対する抑肝散の抗アロディニア効果にはセロトニンが関与する）</p>			
論文審査担当者			
主 査	教 授	小 川 恵 子	印
審査委員	教 授	奈女良 昭	
審査委員	講 師	佐 伯 勇	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>現在、がん治療には抗がん剤による化学療法が不可欠であるが、抗がん剤による痛みやしびれなどの末梢神経障害が大きな問題となっている。末梢神経障害は比較的高頻度で出現し、患者の QOL を著しく損う可能性や治療中止につながる可能性もある。化学療法誘発性の末梢神経障害は、抗がん剤治療終了後も持続することが多く、従来の治療法では改善が困難なことから、新たな予防法や治療法が強く求められている。</p> <p>パクリタキセル(PTX)は抗がん剤の 1 つであるが、60～70%の患者に末梢神経障害が発症すると報告されている。パクリタキセルはチューブリンに高い親和性を有しており、末梢神経の軸索において微小管の重合を促進し、異常微小管束を形成することにより、正常な軸索輸送が阻害されることで末梢神経障害が発生すると考えられている。</p> <p>抑肝散は漢方薬の 1 つで、絞扼性神経損傷性疼痛モデルへの鎮痛効果と、セロトニン(5-HT)受容体の関与が報告されている。</p> <p>抑肝散のパクリタキセル誘発性神経障害性疼痛に対する効果は不明であり、パクリタキセル誘発性神経障害性疼痛に対する抑肝散の抗アロディニア効果と脊髄におけるセロトニンへの影響について動物モデルを用いて検討した。</p> <p>週齢 6 週の雄性 Sprague-Dawley ラットに対し、パクリタキセル(2mg/kg)を生理食塩水に溶解し、2 日ごとに計 5 回腹腔内投与してパクリタキセル誘発性神経障害性疼痛のモデル動物(PTX ラット)を作製した。抑肝散(YKS)は 1g/kg を蒸留水に溶解し、実験開始日から連日経口投与した。抑肝散の投与量を一定とするため、経口胃管を用いての経口投与とした。ラットの後肢足底の中央領域に徐々に増加する力を垂直方向に加え、動物が逃避反応を示した時の閾値を計測する Dynamic Plantar test を行動学的評価として、パクリタキセル投与前から 1 週間ごとに測定した。</p> <p>PTX ラットは生理食塩水を腹腔内投与した正常群と比較し、有意に疼痛閾値の低下を認めた。YKS を連日投与した PTX ラット(PTX/YKS ラット)はコントロール(PTX ラットに蒸留水を経口投与した)群と比較し、有意に疼痛閾値が高く、抑肝散の抗アロディニア効果を示した。抑肝散の投与量は先行研究と同量を選択し、過剰投与によると思われる有害事象は認めなかった。</p> <p>脊髄のミクログリアは末梢神経障害で休止状態から活性化状態に変換され、増殖するとされる。活性化ミクログリアの特異的マーカーである Iba-1 で蛍光染色したところ、PTX/YKS ラットではミクログリアの発現量が有意に低下しており、抑肝散がミクログリアの活性化の抑制を介して、パクリタキセル誘発性のアロディニアを抑制することを示した。アストロサイトは神経障害性疼痛が慢性化する際に発現するとされているが、両群でアストロサイトの細胞数に差はなかった。</p> <p>さらに、抑肝散の抗アロディニア効果に対するセロトニンの関与を検討した。セロトニン合成阻害薬の腹腔内投与で抗アロディニア効果が減弱した。また、PTX/YKS ラットの髄腔内にセロトニン受容体拮抗薬を投与したところ、WAY-100635(5-HT_{1A}受容体拮抗</p>			

薬) 及びケタンセリン (5-HT_{2A/2c} 受容体拮抗薬) は抑肝散の抗アロディニア効果を阻害した。このことから、セロトニン、特に脊髄のセロトニン受容体がパクリタキセル誘発末梢神経障害に対する抑肝散の効果に関与していることが示唆された。

以上のことより、抑肝散の経口投与はパクリタキセル誘発性神経障害性疼痛の動物モデルに対し抗アロディニア効果を示すことが明らかになった。さらに、抑肝散は脊髄のセロトニン受容体を活性化することで、パクリタキセル誘発性末梢神経障害を緩和する可能性が示唆された。

本論文は抑肝散がパクリタキセル誘発性神経障害性疼痛に有効で、その作用にセロトニン受容体に関与することを示した。抑肝散の鎮痛作用にセロトニン受容体に関与する報告は少なく、有用な知見である。

よって審査委員会委員全員は、本論文が横見 央に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値があるものと認めた。