

## 宮崎 里佳氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

神経障害性疼痛モデルのアロディニア・neuroma pain に対するプレガバリン、ガバペンチン、デュロキセチン、モルヒネ、トラマドールの効果

(Efficacy of pregabalin, gabapentin, duloxetine, morphine and tramadol on mechanical allodynia and neuroma pain in the rat neuropathic pain model)

神経障害性疼痛に対する薬物治療は 50%程度の患者でしか満足する鎮痛が得られていない。そこでより有効な疼痛治療薬を明らかにするために、同一個体で神経損傷後のアロディニアと neuroma pain を発症させるモデル (Tibial neuroma transposition (TNT) model) を用いて多くのガイドラインで神経障害性疼痛の選択薬に挙げられている異なった作用機序を持つ薬剤を投与し、これらの神経障害性疼痛に対してそれらがどのような効果を示すのかを検討した。

TNT モデルは、ラットの脛骨神経を末梢で切断し、皮下に神経断端を移行して作製した。神経切断後一週間で、足底にアロディニア、神経断端移行部に neuroma による痛みが発症した。投与薬剤としてはカルシウムチャンネル $\alpha 2\delta$ リガンドのプレガバリンとガバペンチン、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬のデュロキセチン、麻薬のモルヒネおよび弱オピオイドのトラマドールを使用した。

使用した全ての薬剤で用量依存的に良好な抗アロディニア効果を認めた。特に良好な抗アロディニア効果を認めたプレガバリン、デュロキセチン、モルヒネでは、二剤併用経口投与でアロディニアに対しては相乗効果を認めたが、neuroma pain には無効であった。一方、neuroma pain に対して良好な鎮痛効果を認めた薬剤は、モルヒネとトラマドールのみであった。モルヒネの抗 neuroma pain 効果は高用量でしかみられず、その必要量はアロディニアに対する量より多かった。

以上の結果より TNT モデルを用いると、従来のモデルとは異なり神経損傷後のアロディニアと neuroma pain に対する薬物の効果を同時に判定できることが判明した。また、抗アロディニア効果は併用投与することで相乗効果が認められた。アロディニアに対しては、単剤投与と比較して各薬剤の少量投与で良好な鎮痛効果を得られるため、副作用の軽減が期待できると思われた。薬物の種類により有効な痛みの種類や必要量が異なり、これが神経障害性疼痛の薬物療法の複雑化を引き起こす原因のひとつであると考えられた。

審査では、1) 作成した動物モデルの有用性、妥当性について、2) 本研究で治療の第一選択薬である三環系抗鬱薬を使わなかった訳、3) アロディニアと脳外科領域の痛みとの質的違いについて、4) モデル動物での痛み刺激による慣れについて、5) neuroma pain モデルの臨床的意義について、6) 腹腔内に投与したナロキシソンの代謝について、7) アロディニアや neuroma pain が発生する分子レベルでのメカニズムについて、8) 臨床での痛み治療薬の実際の有用性について、9) モデル作成側肢体の機能的、器質的变化について、10) 本研究を応用した今後の痛み治療に対する展望などについて質問がなされ、申請者より概ね的確な回答が得られた。

本研究はアロディニアと neuroma pain という異なる神経障害性疼痛に対する種々の薬物効果を、有用な動物実験モデルを用い同時に明らかにした研究であり、臨床での神経障害性疼痛治療において様々な示唆を与える知見として学位に相当するものとして評価された。

審査委員長

神経内科学担当教授

守東由喜雄

## 審査結果

学位申請者名： 宮崎 里佳

専攻分野： 生体機能制御学

学位論文名：

神経障害性疼痛モデルのアロディニア・neuroma pain に対するプレガバリン、ガバペンチン、  
デュロキセチン、モルヒネ、トラマドールの効果  
(Efficacy of pregabalin, gabapentin, duloxetine, morphine and tramadol on mechanical  
allodynia and neuroma pain in the rat neuropathic pain model)

指導教員名： 山本 達郎

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成 24 年 3 月 12 日

審査委員長 神経内科学担当教授

審査委員 脳神経外科学担当教授

審査委員 運動骨格病態学担当教授

審査委員 細胞情報薬理学担当教授

安東由喜雄

倉津純一

小川雄志

中西宏之