

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	萱 間 洋 平
論文審査担当者 主 査 内科学 鈴木 則 宏 解剖学 仲 嶋 一 範 麻酔学 森 崎 浩 脳神経外科学 吉 田 一 成 学力確認担当者： 審査委員長：仲嶋 一範 試問日：平成29年 8月21日				
(論 文 審 査 の 要 旨) 論文題名：Functional interactions between transient receptor potential M8 and transient receptor potential V1 in the trigeminal system: Relevance to migraine pathophysiology (トランジエントレセプターポテンシャルM8とトランジエントレセプターポテンシャルV1の三叉神経系における機能的相互作用：片頭痛病態との関連) 本研究では片頭痛病態モデルである硬膜炎症モデルマウスを用いて、TRPM8 (transient receptor potential M8) と疼痛関連分子であるTRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1) の三叉神経系における相互作用と発現変化を調べるとともに、株化細胞を用いてTRPM8とTRPV1の相互作用を検討した。硬膜炎症モデルマウスでは顔面部熱疼痛閾値が低下し、TRPM8刺激により閾値低下は阻害されたが、TRPM8ノックアウトマウスではそのような閾値低下の阻害は観察されなかった。同モデルマウス三叉神経節では一過性にTRPM8・TRPV1二重陽性ニューロンが増加していた。株化細胞において、TRPV1活性化によるJNK (c-Jun N-terminal kinase) のリン酸化が、TRPM8を刺激することによって抑制されることを見出した。 審査では、まずTRPM8とTRPV1の発現変化について、元来両者とも局在していないニューロンから二重陽性ニューロンに変化するものはあるのか問われた。炎症性メディエーター存在下においてTRPV1およびTRPM8はそれぞれ発現が上昇することは報告されており、両者が陰性のニューロンが陽性になる可能性はありうると回答された。頭蓋内外に分布する単一の三叉神経ニューロンの存在について問われた。三叉神経の枝が導出静脈や縫合から頭蓋外に連絡して硬膜を支配していることが近年報告されていると回答された。実験的片頭痛モデルについてInflammatory Soup (IS) による硬膜炎症の妥当性について問われた。本モデルは外因性の硬膜炎症惹起による三叉神経終末活性化モデルであり厳密には片頭痛の病態とは異なるが、現在片頭痛病態モデルとしては本研究領域では認められていると回答された。TRPV1を標的とした治療法の可能性について問われた。研究開発が進められた経緯があるが副作用などにより臨床試験は頓挫した経緯があると回答された。確認された疼痛抑制機序が、片頭痛以外にも末梢性疼痛などにも有効である可能性はあるかと問われた。例えば末梢神経障害においては他のTRPチャネルが侵害受容に関してTRPV1 と共同して作用しているという報告もあるため、TRPV1を介した疼痛抑制という意味で片頭痛以外にも末梢性疼痛に対して有効な可能性はあると回答された。TRPM8とTRPV1 が同一ニューロンに発現することについて、TRPV1がTRPM8発現を誘導することはあるのかと問われた。株化細胞にてTRPM8の発現上昇機序を検討しているところであり、炎症性メディエーター存在下で、転写を介した機序と膜移行による機序で増加することは確認しているが、それがTRPV1を介しているかの検討はしていないと回答された。JNKリン酸化が痛みに対してポジティブフィードバックをかけるのかと問われた。JNKリン酸化はあくまでサロゲートマーカーであり、直接痛みの評価には至らないが、in vivo実験における行動の評価と合わせて考えた結果、痛みの抑制に作用していると考えられると回答された。 以上、本論文は検討すべき課題を残しているものの、片頭痛モデルマウスにおいてTRPM8刺激による熱疼痛過敏の阻害を観察し、TRPM8 刺激による片頭痛の治療法の可能性を示した点で有意義な研究であると評価された。				