

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	岩 下 達 雄
論文審査担当者 主 査 内科学 鈴木 則 宏				
解剖学 仲 嶋 一 範		外科学 吉 田 一 成		
麻酔学 森 崎 浩				
学力確認担当者 :		審査委員長 : 仲嶋 一範		
		試問日 : 平成 2 5 年 1 2 月 2 4 日		
 (論 文 審 査 の 要 旨) 				
<p>論文題名 : Activation of extracellular signal-regulated kinase in the trigeminal ganglion following both treatment of the dura mater with capsaicin and cortical spreading depression (カプサイシンによる脳硬膜刺激およびCortical spreading depressionの三叉神経節におけるERKリン酸化に及ぼす影響)</p>				
<p>脳硬膜や三叉神経節は片頭痛の病態を考える上で重要な役割を示すとともに片頭痛の前兆はCortical spreading depression (CSD) による脳血流変化を伴う現象と考えられ、CSDと三叉神経節との密な関係が示唆されている。また、四肢末梢の侵害刺激により後根神経節や脊髄後角でextracellular signal-regulated kinase (ERK) のリン酸化が生じることが知られている。本研究では片頭痛の機序を明らかにするため、Sprague-Dawleyラット脳硬膜のtransient receptor potential vanilloid subfamily member 1 (TRPV1) 受容体のカプサイシンによる侵害刺激を行った結果、逆行性軸索トレーサーTrue Blue (TB) で同定した硬膜に分布する三叉神経節細胞でERKリン酸化が認められた。この結果からCSDが三叉神経血管系の活性化を通じ片頭痛における疼痛系の感作に関与している可能性が考えられた。</p>				
<p>審査では、まず一過性のERKリン酸化と持続する片頭痛との関係についての質問がされた。片頭痛発作では、CSDの刺激が硬膜の三叉神経軸索に作用し神経終末からcalcitonin gene-related peptide (CGRP) などが放出され、神経原性炎症の惹起により三叉神経節神経細胞内でERKのリン酸化が生じる。次いで三叉神経血管系の末梢性感作および三叉神経の順行性伝導により中枢性感作も惹起され、逆行性伝導がCGRPなどの遊離を促進し末梢性感作を助長するという連鎖反応により疼痛の持続へと進展するものと考えられるとの回答がなされた。TRPV1の治療への発展について質問がなされ、TRPV1受容体拮抗薬は、炎症性疼痛を軽減させることから片頭痛発作急性期において効果が期待されていること、炎症により誘発される三叉神経血管系の感作を抑制することから発作予防薬としての効果も期待されているとの回答がなされた。さらに、三叉神経節にTB陽性細胞の割合が少ないのではないかと指摘がなされた。これに対しTBを投与した部位が脳硬膜の一部に限局されており、一定の割合にとどまったものと予想されるとの回答がなされた。三叉神経節でのTRPV1陽性細胞数の急性期と慢性期での違いについて質問がなされ、今回の実験では検討していないが今後の重要な課題であるとの回答がなされた。TBでラベルされた細胞面積の測定方法について質問がなされ、切片厚は7μmで、核を有する細胞のみを対象としたとの回答がなされた。最後に、CSDなどの硬膜刺激をせずに、リン酸化を模倣した突然変異を導入したERKを三叉神経節に導入した際の疼痛評価をすることで、十分条件を検討してみてもどうかとの助言がなされた。</p>				
<p>以上、本研究はさらに検討されるべき課題を残しているものの、脳硬膜、CSDと三叉神経節の疼痛連関を明らかにした点で、片頭痛の病態メカニズムを解明するうえで有意義な研究であると評価された。</p>				