

別紙 1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 小清水 宏行

論 文 題 目

Zonisamide ameliorates neuropathic pain partly by suppressing microglial activation in the spinal cord in a mouse model

(ゾニサミドは脊髄におけるミクログリアの活性化抑制を一部介してマウスモデルにおける神経障害性疼痛を緩和する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

勝野 雅夫 


名古屋大学教授

委員

平田 仁 

名古屋大学教授

委員

山田 清文 

名古屋大学教授

指導教授

今釜 史郎 

論文審査の結果の要旨

別紙1-2

今回、抗てんかん薬である Zonisamide (ZNS) の神経障害性疼痛に対する効果と脊髄におけるミクログリアへの影響を調べた。また培養ミクログリアと培養感覚神経を用いて ZNS の効果を評価した。ZNS は L4 脊髄神経の切断によってアロディニアを誘発させたマウスモデルの脊髄後角における活性化ミクログリアの数を減らし、抗炎症作用を示し神経障害性疼痛を改善させた。また ZNS はミクログリア細胞株 BV2 においても抗炎症作用を示し、Dorsal root ganglion (DRG) 由来細胞株である 50B11 の軸索伸長を促した。これらの結果から ZNS は神経障害性疼痛に対する治療薬となる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. マウスに対する ZNS の投与量であるが、1 日 1 回 30 mg/kg の量で経口投与されている。坐骨神経切断モデルを使用して ZNS の運動機能に対する効果を検討した先行文献でこの投与量が採用されており効果がみられたため、今回の実験でも同様に 1 日 1 回 30 mg/kg の量で経口投与を行った。
2. 感覚神経に対する ZNS の効果については今回 DRG 由来細胞株である 50B11 において軸索伸長がみられたが、同じく DRG 由来の一次感覚神経の軸索伸長を促進するという報告がある。一方、損傷を受けた一次求心性感覚神経の異常発芽が末梢神経障害性疼痛の病態を促進しているという報告もされており、神経障害性疼痛において ZNS の感覚神経に対する軸索伸長効果がミクログリアに対する効果を弱めている可能性も否定はできないため今後検討が必要であると考えられる。
3. ミクログリアは活性化に伴い形態が変化しアメーバ状になることが報告されている。今回ミクログリア細胞株である BV2 において、Lipopolysaccharide により刺激されてアメーバ状となった細胞の数が、ZNS 添加により有意に減少していたことで ZNS の活性化抑制作用を示した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	小清水宏行
試験担当者	主査	勝野雅央	副査 ₁	平田仁
	副査 ₂	山田清文	指導教授	今釜史郎
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. マウスに対するZonisamideの投与量について2. 感覚神経に対するZonisamideの影響について3. Zonisamideを添加した場合の活性化ミクログリアの形態について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、整形外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				