

氏 名 石田 亮介
学 位 の 種 類 博士（医学）
学 位 記 番 号 甲第367号
学位授与年月日 平成24年3月21日
審 査 委 員 主査 教授 奥西 秀樹
副査 教授 杉本 利嗣
副査 教授 井川 幹夫

論文審査の結果の要旨

レミフェンタニル（RFL）は近年日本に導入された超短時間作用型の合成麻薬性鎮痛薬（ μ オピオイド受容体作動薬）である。RFLは、全身に分布する非特異的エステラーゼにより迅速に分解されるため、肝・腎の薬物クリアランス能力を問わず作用消失が速い。この高度の調節性が、最適な鎮痛法を可能にした。反面、持続性が皆無なので投与終了直後に痛覚過敏を起こし易い印象がある。本研究は、雄SDラットにiv投与したRFLが誘発する痛覚過敏の特性を解析し、痛覚過敏がERK1/2のリン酸化を介するか否かも併せて検討した。痛覚の半定量的測定法としてvon Frey法とtail-flick法を用いた。【結果】RFL短時間（10分または30分）連続iv投与の場合は、高用量によっても痛覚過敏は誘発されなかった。一方、長時間（120分）連続iv投与では用量の大小を問わず誘発された。痛覚過敏は一過性（最長60分）であった。以上の結果から、ここで再現できたのは離脱時痛覚過敏 Withdrawal hyperalgesia であると考えられる。痛覚過敏（+）群の脊髄後角には、痛覚過敏（-）群のそれに比して有意に多数のリン酸化ERK1/2（+）神経細胞が検出された。しかし、MEK阻害剤U0126を前処置した結果、ERK1/2のリン酸化は抑制されたものの、痛覚過敏の発現を予防・抑制することはできなかった。【結論】RFLの長時間iv連続投与によって、投与休止直後に一過性の痛覚過敏を誘発できた。誘発は用量依存的ではなく、投与時間依存的である。ERK1/2リン酸化は、痛覚過敏（+）の個体では確かに増加しているが、しかし、痛覚過敏発現に必須の要件とは言えない。

いずれの実験においても適切な対照群を設定し、厳密な比較解析を行っている。臨床で議論的になっている現象を的確に再現することに成功し、再現するための要件を正確に解析・同定できた、質の高い研究であると言える。成果を臨床の場に還元することも視野に入れており、今後の課題を明確にする意義も大きい。