

オキサリプラチン誘発末梢神経障害における脊髄内 グルタミン酸の関与と治療薬の探索

牛尾, 聡一郎

<https://hdl.handle.net/2324/1500654>

出版情報：九州大学, 2014, 博士（創薬科学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏名	牛尾 聡一郎			
論文名	オキサリプラチン誘発末梢神経障害における脊髄内グルタミン酸の関与と治療薬の探索			
論文調査委員	主査	九州大学大学院薬学府	准教授	江頭 伸昭
	副査	九州大学大学院薬学府	教授	津田 誠
	副査	九州大学大学院薬学府	准教授	島添 隆雄
	副査	九州大学大学院薬学府	准教授	窪田 敏夫

論文審査の結果の要旨

牛尾聡一郎君の博士論文について審査を行った。本博士論文において牛尾君は、オキサリプラチン誘発機械的アロディニアにおけるグルタミン酸の関与を明らかにし、オキサリプラチン誘発末梢神経障害に対する牛車腎気丸の効果について3章にわたってまとめた。

まず、第1章では、オキサリプラチンによる機械的アロディニアには、脊髄における *N*-methyl-D-aspartic acid (NMDA) 受容体を介した Ca^{2+} /カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II (CaMKII) の活性化が関与することを明らかにした。さらに、臨床で抗精神病薬として用いられているトリフロパラジンが、運動障害を起こさない用量において、CaMKII の活性化を阻害し、オキサリプラチン誘発機械的アロディニアを著明に抑制することを見出した。また、第2章では脊髄内グルタミン酸伝達系に着目して詳細な検討を行い、オキサリプラチンの反復投与によって機械的アロディニアを発現したラットでは、脊髄内グルタミン酸トランスポーターである GLT-1 の発現が低下し、脳脊髄液中のグルタミン酸濃度が著明に増加することを明らかにした。第3章では、臨床現場でオキサリプラチンによる末梢神経障害に対して用いられる牛車腎気丸の作用について検討を行い、牛車腎気丸の単回投与によって慢性神経障害である機械的アロディニアならびに急性神経障害である冷感過敏に対して一過性の改善作用を有し、牛車腎気丸の反復投与によって冷感過敏のみ発現を抑制することを見出した。さらに、牛車腎気丸は、オキサリプラチンによる抗腫瘍作用に対して影響しないことも明らかにした。以上のように、本博士論文では、オキサリプラチン誘発機械的アロディニアの発現機序として、グルタミン酸の関与を明らかにし、新たな予防・治療ターゲットを見出した。さらに、臨床現場において、オキサリプラチン誘発末梢神経障害に対して牛車腎気丸を用いる際の有益な基礎的知見を得ていた。審査において、論文中の研究データは豊富であり、博士論文として、複数の新しい知見を裏付ける適切な内容であると判断された。また、口頭による試問に対して現時点でわかっている知見について適切な説明をすることで満足すべき回答が得られた。以上のことから、牛尾聡一郎君の博士論文を博士(創薬科学)の学位に値すると認めた。