九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Antinociceptive effect of selective G protein-gated inwardly rectifying K+ channel agonist ML297 in the rat spinal cord

木村, 真実

https://hdl.handle.net/2324/4474979

出版情報：九州大学, 2020, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：(c) 2020 Kimura et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License

KYUSHU UNIVERSITY

（別紙様式２）

氏　　名	木村　真実
論　文　名	Antinociceptive effect of selective G protein-gated inwardly rectifying K^+ channel agonist ML297 in the rat spinal cord
論文調査委員	主　査　　九州大学　　教授　　須藤　信行 副　査　　九州大学　　教授　　中島　康晴 副　査　　九州大学　　教授　　中川　尚志

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

G タンパク質活性型内向き整流性カリウム（G protein-gated inwardly rectifying K+: GIRK）チャネルは、中枢および末梢神経系でのシグナル伝達において重要な役割を果たす。しかし、痛みのシグナル伝達における GIRK チャネル活性化の役割は明らかになっていない。本研究は、選択的 GIRK1/2 活性化剤である ML297 の脊髄の侵害受容に対する効果およびメカニズムを、行動学的手法と、膠様質（SG）ニューロンからのホールセルパッチクランプ法を用いて解明することを目的とした。ラットに ML297 を髄腔内投与し、鎮痛計を用いた痛覚屈曲反射の評価、および加速回転棒を用いた運動能力への影響の評価を行った。また、脊髄標本を用いたホールセルパッチクランプ法により ML297 のシナプス前およびシナプス後の作用を調べた。ML297 の髄腔内投与は、運動機能を損なうことなく機械的侵害受容閾値を上昇させた。また ML297 投与は用量依存的に外向き電流を誘導した。ML297 は微小興奮性シナプス後電流の頻度を抑制したが、電流振幅は抑制しなかった。ML297 によって引き起こされる外向き電流および微小興奮性シナプス後電流の抑制は、μ-オピオイド受容体アンタゴニストであるナロキソンにより阻害されなかった。これらの結果より、オピオイド受容体を介さず、シナプス前およびシナプス後の GIRK チャネルの直接活性化を介することにより、髄腔内 ML297 投与が抗侵害受容作用を示すことが明らかとなった。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。