



Distinguishing analgesic drugs from non-analgesic drugs based on brain activation in macaques with oxaliplatin-induced neuropathic pain

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2022-03-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 志田原, 由華 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004101

論文審査の結果の要旨

抗がん剤であるオキサリプラチンは高頻度で末梢神経障害性疼痛が発症するが、その有効な治療法は確立されていない。従来、オキサリプラチンの評価は行動観察を主体とするげっ歯類を用いた非臨床試験で行われてきたが、臨床病態を反映するのに不十分という問題が指摘されていた。そこで申請者は、げっ歯類よりもヒトに近いカニクイザルを用いてオキサリプラチン誘発末梢神経障害性疼痛モデルを作製し、fMRIを用いた脳活動測定法が治療薬の有効性を測る客観的バイオマーカーとなり得るかについて検討した。

本研究は浜松医科大学動物実験委員会の承認を受けて実施された。雄性 8 頭のカニクイザルにオキサリプラチン 5 mg/kg を 2 時間かけて静脈内投与を行い、病態モデルを作製した。疼痛には、サルの尾の上に 10°C のジェルパックを密着させる刺激（冷刺激 ON）を用い、対照として 37°C のジェルパックの密着（冷刺激 OFF）と非刺激の安静状態を設定した。痛覚刺激に影響しないとされるプロポフォール麻酔下で冷刺激 OFF、冷刺激 ON 及び非刺激条件を 1 セットとし、計 10 セットのブロックデザインを用いて fMRI 撮像を行った。この測定系を用いて鎮痛薬として臨床使用されているデュロキシセチン、プレガバリン及びトラマドールの効果を調べ比較検討した。

その結果、冷刺激で二次体性感覚野及び島皮質（SII/Ins）が有意に活性化し、この領域が神経障害性疼痛に重要であることを確認した。また、デュロキシセチンは同領域の冷刺激による活性化を抑制し、プレガバリン及びトラマドールでは SII/Ins での変化は生じなかった。このことは、現在確認されている臨床試験結果やこれまで申請者らが行ったサルの行動試験成績と一致した。

審査委員会では、カニクイザルを用いたオキサリプラチン誘発神経障害性疼痛モデルにおいて疼痛感覚処理に関連する脳領域の反応性に着目することで、臨床使用される鎮痛薬の効果の違いを fMRI で評価することができ、客観的な画像バイオマーカーとなり得ることを示した点を高く評価した。

以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 尾内 康臣

副査 梅村 和夫

副査 川上 純一