

## 論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	脳神経科学領域 氏名 小潟 佳輝	神経生理学教育研究分野
指導教授氏名	上野 伸哉	
論文審査担当者	主 査 藤井 穂高 副 査 今泉 忠淳	副 査 高橋 識志
<p>(論文題目)</p> <p>Anti-hypersensitive effect of angiotensin (1-7) on streptozotocin-induced diabetic neuropathic pain in mice.          マウスにおけるストレプトゾトシン誘発性糖尿病性神経障害性疼痛におけるアンジオテンシン (1-7) の抗痛覚過敏効果</p>		
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>糖尿病性神経障害は、発症頻度の高い糖尿病合併症であり、神経損傷や神経の機能異常により誘発される疼痛で、刺激に依存しない自発痛、痛覚過敏およびアロディニアなどの症状が特徴である。この発生機序は複雑なために現存の治療薬では奏功しないことが多く、これまでと異なる作用機序を持つ新しい鎮痛薬が求められている。</p> <p>これまでの研究により、Ang 変換酵素 (ACE)により angiotensin (Ang) II から代謝されるペプチドである Ang (1-7) が Ang II 誘発性疼痛関連行動を抑制することが明らかになっている。本研究では、未だ明らかになっていない糖尿病性神経障害性疼痛に対する Ang (1-7) の有効性を明らかにするため、streptozotocin (STZ) 誘発性 1 型糖尿病モデルマウスを用いた検討を行った。</p> <p>STZ 投与後 14 日目において疼痛閾値の変化を検討したところ、STZ マウスでは対照群と比較して有意な疼痛閾値の低下が認められた。Ang (1-7) を i.t.投与すると、対照群には影響を与えない用量において抗痛覚過敏効果を示した。また、Ang (1-7) による鎮痛効果は Mas 受容体遮断薬である A779 により消失された。加えて、STZ マウスの脊髄後角ではリン酸化 p38 MAPK、ERK1/2 および JNK の発現量が増加していたが、そのうち p38 MAPK のリン酸化のみ Ang (1-7) i.t.投与により抑制されることが明らかになった。さらに、STZ マウスでは ACE2 および Mas 受容体の発現量減少が認められた。また、STZ マウスでは対照群と比較して ACE2 活性が約 20%低下していることが明らかになった。</p> <p>こうした結果から、STZ マウスでは脊髄後角における ACE/Ang II/AT1 受容体系と ACE2/Ang (1-7)/Mas 受容体系のバランスの破綻が神経障害性疼痛の形成・維持に関与する可能性が考えられ、i.t.投与された Ang (1-7) は ACE2/Ang (1-7)/Mas 受容体系の活性化およびリン酸化 p38 MAPK を抑制することにより神経障害性疼痛を減弱させる可能性が示唆された。</p> <p>糖尿病性神経障害に対する Ang (1-7) の効果をモデルマウスを用いて個体レベルで解析した本論文は、独創性が高く、将来的な治療法の開発にも結び付く可能性があり、学位授与に値する。</p>		
公表雑誌等名	European Journal of Pain	

※論文題目が英文の場合は ( ) 内に和訳を付記する。

※論文審査の要旨は 900 字程度で本ページ 1 枚以内とする。

※論文審査の要旨の最後には、～「学位授与に値する。」と記入する。