

氏 名・（本籍）	瀬 ^せ 川 ^{がわ} 豊 ^{とよ} 人 ^{ひと} （秋田県）
専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	医博甲第865号
学位授与の日付	平成26年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Analgesic effects of minodronate on formalin-induced acute inflammatory pain in rats (ホルマリン刺激によるラット急性疼痛に対するミノドロネートの鎮痛効果)
論文審査委員	(主査) 教授 河 谷 正 仁 (副査) 教授 西 川 俊 昭 教授 橋 本 学

学位論文内容要旨

Analgesic effects of minodronate on formalin-induced acute inflammatory pain in rats

ホルマリン刺激によるラット急性炎症性疼痛に対するミノドロネートの鎮痛効果

申請者氏名：瀬川豊人

研究目的

骨粗鬆症患者は腰背部痛を有することが多く、その原因として脊椎椎体骨折による急性疼痛や骨吸収の亢進や脊柱変形による慢性疼痛がある。これらの疼痛により体動困難となり生活の質が低下するため、骨粗鬆症の治療では疼痛を軽減することも重要となる。ビスホスホネートは、骨吸収を抑制し骨密度を増加する骨粗鬆症治療薬で、近年その強力な骨吸収抑制作用により慢性疼痛を抑制することが報告されている。第3世代のビスホスホネートであるミノドロネートは、急性炎症性疼痛に関与するプリン受容体であるP2X2/3受容体拮抗作用をビスホスホネートの中で唯一有するため、骨吸収抑制による慢性疼痛の軽減に加え、骨折後に生じる急性疼痛に対し鎮痛効果を示す可能性が示唆されている。急性疼痛は、初期の局所刺激による疼痛期(Phase 1)とその後の炎症による疼痛期(Phase2)に分類されるが、ミノドロネートの各疼痛期の鎮痛効果は検討されておらず、また、各疼痛期で鎮痛効果が証明されているモルヒネと比べた鎮痛効果の検討もない。以上の背景から、本研究の目的は、急性炎症性疼痛モデルにおけるミノドロネートの鎮痛効果を、各疼痛期でモルヒネと比較し検討することである。

研究方法

4ヵ月齢のWistar系雌ラットを使用し、溶媒を投与した群(コントロール群)、ミノドロネート(50 mg/kg)を投与した群(ミノドロネート群)、モルヒネ(5.0% 10 μ l)を投与した群(モルヒネ群)の3群を設定した(各群 n=10)。各薬剤投与30分後に右足背にホルマリン(2.0% ,20 μ l)を皮下注射した後、疼痛行為を評価した。疼痛行為は、足を上げる動作と搔く動作とし、ホルマリン注射後30分間計測した。ホルマリン注射後0-5分を初期の局所刺激による疼痛期(Phase 1)、10-30分をその後の炎症による疼痛期(Phase2)として、各5分毎に疼痛行為回数を計測した。同時にホルマリン注射側(右足)の足底に赤インクを、ホルマリン非注射側(左足)の足底に黒インクをそれぞれ浸したスポンジを貼付し、Phase1では注射後2-4分とPhase2では注射後28-30分の各2分間白紙の上を歩行させた。各用紙の赤、黒のインクのスタンプ数を計測し、ホルマリン注射側足趾使用率を(赤インクのスタンプ数/黒インクのスタンプ数) \times 100として算出した。

研究成績

ミノドロネート群の疼痛行為回数は、Phase1ではコントロール群に比べ有意な変化はなかったが、Phase2のホルマリン注射後20-30分でコントロール群と比べ有意に減少した(p<0.05)。モルヒネ群の疼痛行為回数は、Phase1とPhase2とも他の2群と比べ有意に減少した(p<0.01)。ミノドロネート群のホルマリン注射側足趾使用率は、Phase2でコントロール群と比べ有意に増加した(p<0.05)。モルヒネ群のホルマリン注射側足趾使用率は、Phase1とPhase2とも他の2群に比べ有意に増加した(p<0.01)。

結論

以上の研究成績から、ミノドロネートはホルマリン刺激による急性炎症疼痛モデルにおいて炎症による疼痛期(Phase2)で有意に鎮痛効果を有することが明らかになった。このことから、ミノドロネートは骨粗鬆症患者における骨折後の急性疼痛に対しても鎮痛効果を有する可能性が示唆された。

学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主 査： 河谷 正仁申請者： 瀬川豊人論文題名： Analgesic effects of minodronate on formalin-induced acute inflammatory pain in rats(ホルマリン刺激によるラット急性炎症性疼痛に対するミノドロネートの鎮痛効果)

要旨

著者の研究は論文内容要旨に示すように、急性炎症性疼痛モデルにおけるミノドロネートの鎮痛効果を、局所刺激による疼痛期（Phase 1）とその後の炎症による疼痛期（Phase 2）でモルヒネの鎮痛効果と比較し検討したものである。ミノドロネートは、急性炎症性疼痛に関与するプリン受容体である P2X_{2/3} 受容体拮抗作用を有し、急性疼痛に対し鎮痛効果が得られる可能性が示唆されている。しかし、Phase 1 と Phase 2 におけるミノドロネートの鎮痛効果は検討されておらず、各疼痛期で鎮痛効果が証明されているモルヒネと比べた鎮痛効果の検討もない。筆者は初めてミノドロネートの鎮痛効果を、Phase 1・2 の各期でモルヒネの鎮痛効果と比較し検討した。

本研究の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下のとおりである。

1) 斬新さ

骨粗鬆症患者では、骨折直後の急性疼痛と骨吸収の亢進や脊柱変形による慢性疼痛が生じる。骨粗鬆症治療薬のひとつであるビスホスホネートは、その強力な骨吸収作用により慢性疼痛を軽減することが報告されている。しかし、骨粗鬆症性骨折後の急性疼痛に対する鎮痛効果は明らかでなかった。新規のビスホスホネート製剤であるミノドロネートは、急性炎症性疼痛に関与する P2X_{2/3} 受容体拮抗作用を有し、急性疼痛に対し鎮痛効果が得られる可能性が近年示唆されてきた。急性疼痛には初期の局所刺激による疼痛期（Phase 1）と、その後の炎症による疼痛期（Phase 2）の各疼痛期が存在するが、これまで各疼痛期での詳細な鎮痛効果の検討はなされていなかった。

本研究は、ミノドロネートの各疼痛期での鎮痛効果を詳細に検討した初の報告である。

2) 重要性

骨粗鬆症患者では、骨脆弱性により骨折が起こりやすく、脊椎椎体骨折による急性疼

痛や骨吸収の亢進や脊柱変形による慢性疼痛のために腰背部痛を有することが多い。これらの疼痛により体動困難となり生活の質が低下するため、骨粗鬆症の治療では骨折の抑制に加え、疼痛を軽減することがとても重要となる。本研究では、新規のビスホスホネート製剤であるミノドロネートが、急性炎症性疼痛に関与するプリン受容体である P2X2/3 受容体拮抗作用をビスホスホネートの中で唯一有することに着目し、急性炎症性疼痛モデルにおいてミノドロネートの炎症性疼痛期での鎮痛効果を実証した。

整形外科領域で、骨粗鬆症患者における骨折後の急性疼痛の緩和の一助となる可能性があり、本研究は臨床上非常に重要である。

3) 実験方法の正確性

本研究では、過去の文献で実証されている薬品投与量に準じ急性炎症性疼痛モデルでの各薬剤の鎮痛効果の検討が行われている。また、各疼痛期での鎮痛効果検討のため、正確に時間を区切り、動画も撮影しながら疼痛行為計測を行っている。

さらに、全ての結果は統計学的検討が加えられており、実験方法は客観的で正確性がある。

4) 表現の明瞭さ

本研究の持つ意味、急性炎症性疼痛モデルの作成方法、鎮痛物質の投与量と方法、疼痛行為回数の計測方法、得られた結果、考察は簡潔、明瞭に記載されている。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定する。