

論文審査の結果の要旨

報告番号	博(医歯薬)甲第 245 号	氏名	内田 仁司
学位審査委員	主査 植田 弘師 副査 小林 信之 副査 塚元 和弘		
論文審査の結果の要旨			
<p>1 研究目的の評価 本研究は、神経因性疼痛初発機構であるリゾホスファチジン酸 LPA₁ 受容体活性化機構依存的および非依存的な遺伝子発現を同定し、その発現制御機構を明らかにすることを目指しており、研究目的として妥当である。</p> <p>2 研究手法に関する評価 本研究では、長期的遺伝子発現に関与する転写因子あるいはヒストン修飾を同定するためにクロマチン免疫沈降法を用いた解析を行い、さらにアンチセンス法や阻害薬を用いた分子生物学的および行動学的解析により機能的評価を行っている。これらの手法は斬新であり、高く評価できる。</p> <p>3 解析・考察の評価 神経因性疼痛時における無髄 C 線維遺伝子発現低下およびモルヒネ抵抗性の責任機構として LPA₁ 受容体非依存的な NRSF 介在性エピジェネティクス制御機構を見出すことに成功している。一方、LPA₁ 受容体依存的に発現増加する ephrinB1 は有髄 A 線維機能亢進を介して神経因性疼痛に関与することを明らかにしている。また、神経損傷による BDNF 発現増加はヒストンアセチル化亢進を伴い、その制御機構の一部に LPA₁ 受容体の関与を見出している。さらに、ヒストンアセチル化酵素 CBP 特異的阻害薬クルクミンが BDNF 発現および神経因性疼痛を抑制したことから、エピジェネティクス制御機構が神経因性疼痛において重要な役割を担うという新たな概念を提唱している。こうした一連の研究成果は独創性があり高く評価できる。</p> <p>以上のように本論文は神経因性疼痛の分子基盤解明に貢献するところが大きく、審査委員は全員一致で博士(薬学)の学位に値するものと判断した。</p>			