

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	博(医歯薬)甲第 246 号	氏名	松下 洋輔
学位審査委員	主査	植田 弘師	
	副査	中島 憲一郎	
	副査	中嶋 幹郎	
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>1 研究目的の評価 本研究は、未解明であるモルヒネ鎮痛耐性時における NR2A アンチオピオイド機能亢進に関わる因子を同定し、それを抑制する鎮痛補助薬となりうるアジュバントを見出す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、これまで解析不能であったモルヒネ鎮痛耐性時の脳内ネットワークの関与を評価するため <i>In vivo</i> electroporation 法による遺伝子導入手法を確立し、その正当性を Laser Microdissection を用いた生化学的な解析、さらには行動学的・組織化学的ならびに薬理学的特性の評価を行っている。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 確立した遺伝子導入法により、モルヒネ鎮痛耐性時における脳内ネットワークを可視化し、NR2A 発現上昇という神経可塑的变化を特定細胞での変化としてとらえることに成功している。加えて、これまで明らかにされていなかった個体レベルでの NR2A の発現制御因子として BDNF の同定に成功している。この正当性を行動薬理的ならびに生化学的に裏付けており、さらには耐性・依存形成を抑制する鎮痛補助薬となり得るアジュバントを見出している。また、グリア-神経ネットワークがモルヒネ鎮痛耐性形成に関与していることを見出すことに成功している。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よりよいオピオイド治療の確立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>			