

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	博(医歯薬)甲第 406 号	氏名	馬 琳
学位審査委員	主 査 植田 弘師 副 査 中嶋 幹郎 副 査 岩田 修永		
論文審査の結果の要旨			
1. 研究目的の評価 本研究は、神経障害性疼痛の原因分子であるリゾホスファチジン酸(LPA)の産生時期とその産生機構の解明を目的としたものであり、研究目的として十分に妥当である。			
2. 研究手法に関する評価 本研究では、LPA <sub>1</sub> 受容体発現細胞を用いて、LPA を高感度に定量する方法を確立している。また、動物および脊髄スライス標本を用いて、阻害剤および遺伝子改変マウスにおける薬理的検討から LPA 合成経路を明らかにしている。これら <i>in vivo</i> および <i>in vitro</i> を組み合わせた手法は、神経障害性疼痛における LPA 産生機構を体系的に検討しており、研究手法としては極めて妥当である。			
3. 解析・考察の評価 上記手法で解析した結果、神経障害 2-3 時間後に LPA が産生され、その産生機構として cPLA <sub>2</sub> と iPLA <sub>2</sub> の活性化及び LPA 産生酵素オートタキシン(ATX)の関与が示唆された。また LPA は自身の産生を増強するような LPA 誘発性 LPA 産生機構が存在し、その機構に LPA <sub>3</sub> 受容体およびミクログリアの活性化が関与することが明らかになった。こうした一連の研究成果は独創性に優れ、神経障害性疼痛における分子基盤の解明において大きな進展であるので高く評価できる。			
以上のように本論文は神経障害性疼痛原因分子である LPA の合成機構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。			