

氏名	本田 優花
授与した学位	博士
専攻分野の名称	歯学
学位授与番号	博甲第5133号
学位授与の日付	平成27年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合学研究科機能再生・再建科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	局所投与したデクスメドミジンはカラゲニン誘発炎症性疼痛を抑制する
論文審査委員	杉本 朋貞 教授      小橋 基 准教授      宮脇 卓也 教授

## 学位論文内容の要旨

### < 緒言 >

口腔外科手術などの観血的処置後の術後疼痛を軽減することは患者にとって有益であり、早期回復のためにも必要である。術後疼痛は主に炎症によって惹起されるため、抗炎症作用を有する非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) を使用することは理にかなっているが、NSAIDs は胃腸障害や血小板凝集能低下などに代表される様々な全身的な副作用を惹起し、その使用を制限せざるを得ない場合がある。そのため、術後疼痛に対して NSAIDs の投与以外の方法が望まれている。

デクスメドミジンなどの選択的  $\alpha 2$  アドレナリン受容体作動薬は、中枢に分布する  $\alpha 2$  アドレナリン受容体を介して鎮痛効果をもたらすことが知られている。また近年、局所投与されたデクスメドミジンが末梢における  $\alpha 2$  アドレナリン受容体を介して抗炎症作用を示すことが報告されている。そこで本研究は、炎症部位に皮下注射したデクスメドミジンが炎症性疼痛を抑制するという仮説を立て、その検証を行った。さらに、その仮説が証明された場合には、その効果が中枢に局在する  $\alpha 2$  アドレナリン受容体を介した中枢性の効果であるのか、それとも末梢に局在している  $\alpha 2$  アドレナリン受容体を介した末梢性の効果であるのか検討した。

### < 方法 >

本研究は、岡山大学動物実験委員会の承認を得た後、8週齢の Sprague-Dawley 系雄性ラットを対象として行った。炎症性疼痛は、1%カラゲニン溶液をラットの後肢足蹠に  $50 \mu\text{l}$  皮下注射することにより惹起した。デクスメドミジンの効果を評価するために、最終濃度が 1、10、および  $100 \mu\text{M}$  となるようにデクスメドミジンを 1%カラゲニン溶液に混合し、それぞれラットの後肢足蹠に  $50 \mu\text{l}$  皮下注射した。疼痛閾値の測定は、von Frey フィラメントを用いて、試験薬投与前および投与 2、4、6、8、および 12 時間後に行った。

また、デクスメドミジンの効果が  $\alpha 2$  アドレナリン受容体を介するものであることを確認するために、 $\alpha 2$  アドレナリン受容体の拮抗薬であるヨヒンビン  $10 \mu\text{M}$  の最終濃度で、 $10 \mu\text{M}$  のデクスメドミジンと一緒に 1%カラゲニン溶液に混合して皮下注射し、疼痛閾値の経時的変化を評価した。さらに、デクスメドミジンの中枢性効果の影響を調べるために、 $10 \mu\text{M}$  のデクスメドミジンを足蹠の代わりに背部に  $50 \mu\text{l}$  皮下注射し、

その直後に1%カラゲニン溶液をラットの足蹠に皮下注射して、正向反射と疼痛閾値の経時的変化を評価した。

デクスメデトミジンの抗炎症作用を組織学的に評価するために、試験薬投与6時間後に、注射部位の皮下組織を採取した。採取した組織はヘマトキシリン-エオジン染色後、顕微鏡を用いて炎症細胞の集積の程度を評価した。

疼痛閾値の時間経過における各試験薬間の違いを、two-way repeated measures analysis of variance (ANOVA) を用いて解析した。また、各試験薬の疼痛閾値-時間曲線下面積 (AUC) を計算し、one-way ANOVA と post-hoc Dunnett' s multiple comparison test を用いて解析した。

#### < 結果 >

デクスメデトミジンを1%カラゲニン溶液に混合して皮下注射することによって、1%カラゲニン溶液のみを注射したものと比較して疼痛閾値は上昇した。さらに、デクスメデトミジンの濃度が高くなるにつれて疼痛閾値は増加し、炎症性疼痛に対して濃度依存性の抑制効果が認められた。10 $\mu$ Mのデクスメデトミジンによる疼痛閾値の上昇は、10 $\mu$ Mのヨヒンビンによって拮抗された。10 $\mu$ Mのデクスメデトミジンを背部に皮下注射したものは、生理食塩水を背部に皮下注射したものと同様に、1%カラゲニン溶液を足蹠に皮下注射した後に疼痛閾値の低下がみられ、両者に差はみられなかった。また、いずれのラットにおいても正向反射に影響を及ぼさなかった。さらに、1%カラゲニン溶液の皮下注射によって皮下組織に炎症細胞の集積がみられたが、10 $\mu$ Mのデクスメデトミジンを混合することによって炎症細胞の集積は減少していた。

#### < 結論 >

本研究結果から、炎症部位に皮下注射したデクスメデトミジンが、全身的副作用をもたらすことなく、末梢における $\alpha$ 2アドレナリン受容体を介して炎症性疼痛を抑制することが示された。この知見から、デクスメデトミジンの局所の皮下注射は、術後疼痛のような急性炎症性疼痛の緩和に有用である可能性が示唆された。

## 論文審査結果の要旨

歯科における観血的処置後の術後疼痛に対して用いられる非ステロイド性抗炎症薬は胃腸障害や血小板凝集機能低下に代表される様々な全身性の副作用を惹起し、その使用が制限される。デクスメデトミジンは、中枢に分布する $\alpha 2$ アドレナリン受容体を介して鎮痛効果をもたらすことが知られているほか、局所投与されたデクスメデトミジンが、末梢における $\alpha 2$ アドレナリン受容体を介して、局所麻酔薬の麻酔効果の増強作用を示すこと、さらに抗炎症作用を示すことが報告されており、臨床応用にむけた期待が集まっている。

本研究はラットの後肢足蹠に1%カラゲニン溶液50 $\mu$ lの皮下注射によってアロディニアを伴う炎症性疼痛モデルを作成し、これに対して濃度が1, 10, および100 $\mu$ Mとなるようにカラゲニン溶液に混合したデクスメデトミジンの疼痛抑制効果を検討したものである。von Frey フィラメントを使用し、up-down-methodに従い評価した結果、カラゲニンにより誘発された炎症性疼痛は10 $\mu$ Mおよび100 $\mu$ Mのデクスメデトミジンの添加によって用量依存性に抑制されることが示された。デクスメデトミジンを背部に投与した場合には疼痛抑制効果は検出されなかった。また $\alpha 2$ アドレナリン受容体拮抗薬であるヨヒンビン併せて足蹠に投与した場合、デクスメデトミジン添加の効果が強く拮抗された。さらに、カラゲニン投与6時間後に局所の組織にみられた炎症性細胞浸潤が10 $\mu$ Mデクスメデトミジンの混合投与によって抑制されたことから、デクスメデトミジンの疼痛抑制効果が局所の $\alpha 2$ アドレナリン受容体を介した抗炎症作用によるものであることが示唆された。

上記のように本論文は、局所投与したデクスメデトミジンが炎症性疼痛を抑制することを、作用部位を含め示したものであり、デクスメデトミジンの新たな作用を示す重要な研究成果であると考えられる。また、術後疼痛に対して応用できる可能性があり、臨床的に意義ある論文であると考えられる。

よって、審査委員会は本論文に博士（歯学）の学位論文としての価値を認める。