

## 審査の結果の要旨

氏名 浅原 美保

ロイコトリエン  $B_4$ (leukotriene  $B_4$ :  $LTB_4$ )は関節リウマチや多発性硬化症など様々な炎症性疾患への強固な関与が知られている生理活性脂質である。本研究はロイコトリエン  $B_4$ (leukotriene  $B_4$ :  $LTB_4$ )がその高親和性受容体 BLT1 を介して局所の組織障害や炎症に伴う急性痛の病態形成にいかに関与するかどうか検討したものである。BLT1 受容体欠損マウス及び BLT1 受容体拮抗薬を用いた実験により、下記の結果を得ている。

1. BLT1 受容体欠損マウスを用いてホルマリンテスト、カプサイシンテスト、及び術後痛モデルの計 3 つの急性痛モデルを作成し疼痛行動実験を行った。野生型マウスと比較して、ホルマリンテスト 2nd phase、カプサイシンテスト、及び術後痛モデルの疼痛反応の有意な減弱を認めた。
2. BLT1 受容体欠損マウスの痛覚伝達系構成要素の特性を調べた。TRPV1・TRPA1（侵害受容に深く関与し主に C 繊維に発現する受容体）、CGRP（A $\delta$ ・C 繊維から分泌されるペプチド）について、脊髄後角または後根神経節における発現の程度を免疫染色及びリアルタイム PCR により検討した。TRPV1、TRPA1 及 CGRP の発現の程度は野生型マウスと同程度であった。
3. ホルマリンテストにおける BLT1 受容体欠損マウスの局所炎症反応の程度を評価した。ホルマリン足底投与後の BLT1 受容体欠損マウスは、野生型マウスと比較して、足容積増加率及び足趾好中球ミエロペルオキシダーゼ(MPO)活性が有意に低値だった。また、野生型マウスでは局所血管透過性及び浸潤好中球の有意な増加を認めたが、BLT1 受容体欠損マウスでは有意な増加を示さず増加傾向にとどまった。
4. 急性痛モデルにおける脊髄ニューロンの興奮性増加（中枢性感作）の程度について、脊髄後角における転写因子 cyclic AMP response element-binding protein (CREB)の活性化を指標に検討した。ホルマリン投与後の BLT1 受容体欠損マウスにおいては、野生型マウスに比べて CREB の活性化が有意に減弱した。カプサイシン投与後のマウスについても同様の結果を得た。BLT1 受容体欠損マウスでは、ホルマリンテストまたはカプサイシンテストにおける中枢性感作が抑制されていることがわかった。

5. BLT1 受容体拮抗薬 ONO-4057 の前投与によりホルマリンテストの疼痛反応の減弱を認めた。ONO-4057 は腹腔内投与の他、局所注射またはくも膜下投与を行い、どの投与経路でも疼痛減弱効果がみられた。また、ONO-4057 前投与はホルマリン投与後の脊髄後角における CREB の活性化を有意に抑制した。BLT1 受容体欠損マウスで認められた所見が LTB<sub>4</sub>-BLT1 シグナルの欠損によるものであることを確認した。

以上、本論文では、LTB<sub>4</sub>-BLT1 シグナルが、末梢の炎症のみならず脊髄ニューロンの過興奮を介して、炎症や組織障害に伴う急性痛の病態形成に深く関与することを示した。LTB<sub>4</sub>-BLT1 シグナルと急性炎症性疼痛との関連についての文献報告は少なく、末梢組織損傷に伴う急性持続性疼痛の治療薬開発にも重要な貢献をはたすと考えられ、学位の授与に値するものと思われる。