

学位審査結果報告書

学位申請者氏名 浪花 真子

学位論文題目 Analgesic Mechanisms of Steroid Ointment against Oral Ulcerative Mucositis in a Rat Model.

審査委員 (主査氏名) 竹内 弘 (署名) 竹内 弘

(副査氏名) 吉岡 泉 (署名) 吉岡 泉

(副査氏名) 中道 郁夫 (署名) 中道 郁夫

学位審査結果の要旨

口内炎の治療には抗炎症作用を有するステロイド軟膏が頻用されるが、その詳細な疼痛抑制機序は不明である。そこで申請者の浪花氏らは、本研究において口内炎疼痛に対するステロイド軟膏の効果と作用機序を明らかにすることを目的に、口内炎モデルラットを使用して検討を行った。

ステロイド軟膏の口腔内残存性の影響も検討するため、先ずプラスチック (PB)、トラフル軟膏基剤 (TO) など複数の軟膏基剤について付着性と残留性を評価した。その結果 TO が最も残留性に優れていたため、以降の動物実験では高残留性基剤として TO、低残留性基剤として PB を使用し、合成ステロイドであるトリアムシノロンアセトニド (Tmc) を添加して実験を行った。

雄性 Wistar ラットに酢酸誘発性口内炎を作製し、軟膏を2回塗布した後、各群を評価した。行動学的解析にて自発痛と接触痛を測定したところ、自発痛と接触痛はともに TO+Tmc 群で無処置群と比較して有意に抑制された。定量性 RT-PCR による遺伝子発現解析において、グルココルチコイド受容体 (GR) 標的遺伝子の発現は TO+Tmc 群で無処置群よりも有意に増加し、TNF- α と COX-2 は低下した。ET-1 と PGE₂ のタンパク質量を ELISA で定量したところ、PGE₂ は TO+Tmc 群で有意に低下したが、低残留性軟膏 (PB+Tmc) 群では作用なし、あるいは作用があってもわずかであった。短時間および長時間の Tmc 作用に対する高張機械刺激 (Hyper) および TRPA1 アゴニスト (AITC) 誘発応答への影響についてラット三叉神経節細胞を用いた Ca²⁺ イメージングにより解析したところ、Tmc 長時間作用で Hyper と AITC による反応細胞が有意に減少し、AITC による Ca²⁺ 応答も有意に低下していた。

本研究により、口内炎治療用軟膏の残留性が薬効に大きく寄与していることが示唆された。高残留性ステロイド軟膏は COX-2 の発現を抑制することで自発痛を抑制し、神経終末上の TRPA1 の応答性を低下させることで接触痛を抑制させることが示唆された。

本研究内容について申請者の浪花氏に対し、実験の手技や結果の解釈、用いた統計解析方法、臨床における意義等について主査と2名の副査による諮問を行い、概ね適切な回答を得た。本研究成果は、口腔領域の日常臨床で頻用されるステロイド軟膏の効果と作用機序の詳細の一端を明らかにし、治療法や使用する薬剤のさらなる改善に寄与することが期待されることから、審査委員会では本論文を学位論文として価値あるものと判断した。