


(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Suppression of stretch reflex activity after spinal or systemic treatment with AMPA receptor antagonist NGX424 in rats with developed baclofen tolerance.

(バクロフェン耐性ラットに対する AMPA 受容体拮抗薬 NGX424 の脊髄及び全身投与後の伸張反射活動の抑制)

氏名 大城 匡勝 

背景と目的

G A B A B レセプターアゴニストであるバクロフェンは、臨床の現場にて最も一般的に使用されている鎮痙薬である。バクロフェンは全身的あるいはくも膜下腔内のいずれに投与されても有効である一方、その長期的使用は次第に獲得される耐性によりかなり制限される。この研究の目的は、選択的A M P A レセプター阻害薬であるN G X 4 2 4のくも膜下あるいは全身投与がバクロフェン耐性を獲得したラットの自発的筋緊張活動と伸張反射活動に与える影響を調べ、その治療薬としての可能性を示すことである。

実験方法

自発的筋緊張活動と伸張反射活動の増加（痙性麻痺）を誘導するため、ラットを10分間の脊髄虚血に晒した。それぞれの増加が認められたラットのくも膜下腔へP E - 5カテーテルを埋め込み、バクロフェン（1マイクログラム／時間）をくも膜下腔内へ14日

間投与した。バクロフェン投与前後の自発的筋緊張活動と伸張反射活動の変化を二日間毎に測定した。バクロフェンへの耐性を獲得したのを確認した後、NGX424をラットのくも膜下腔（1マイクログラム）あるいは皮下へ（3、6、12ミリグラム／キログラム）投与し、自発的筋緊張活動と伸張反射活動の変化を測定した。

結果




くも膜下および全身投与のいずれにおいても、NGX424はバクロフェン耐性を獲得したラットの自発的筋緊張活動および伸張反射活動を有意に抑制した。その効果は用量依存性であった。NGX424のくも膜下投与（1マイクログラム）、および全身投与（12ミリグラム／キログラム）による自発的筋緊張活動と伸張反射活動の抑制の程度は、まだ耐性が獲得されていないバクロフェンの持続投与の最初の5日間に認められるそれと同程度であった。

まとめ

NGX424がバクロフェン耐性ラットの自発的筋緊張活動と伸張反射活動を抑制したことから、NGX424の投与はバクロフェンに耐性を生じたあるいはバクロフェンの無効な慢性痙性麻痺患者の筋肉の痙縮を改善させる有効な治療法であることが示唆された。

(別紙様式第 7 号)

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	大城 匡勝
論文審査委員	審査日	平成 22 年 11 月 11 日	
	主査教授	植田 真一郎	 印
	副査教授	金谷 文剛	 印
	副査教授	酒井 哲郎	 印
(論文題目)			
Suppression of stretch reflex activity after spinal or systemic treatment with AMPA receptor antagonist NGX424 in rats with developed baclofen tolerance. (バクロフェン耐性ラットに対する AMPA 受容体拮抗薬 NGX424 の脊髄及び全身投与後の伸張反射活動の抑制)			
(論文審査結果の要旨)			
1. 研究の背景と目的			
<p>GABA B受容体作動薬であるバクロフェンは、臨床の現場にて最も一般的に使用されている鎮痙薬である。バクロフェンは全身的あるいはくも膜下腔内のいずれに投与されても有効である一方、その長期的使用は次第に発達していく耐性により制限される場合がある。著者らは痙性麻痺ラットモデルを用いたこれまでの研究で、選択的AMPA受容体阻害薬であるNGX424がくも膜下投与により強力な鎮痙作用を示すことを確認した。今回の研究の目的はNGX424のくも膜下あるいは全身投与がバクロフェン耐性を獲得した痙性麻痺ラットの伸張反射活動と自発的筋緊張活動に与える影響を調べ、その鎮痙薬としての有効性を評価することである。</p>			
2. 研究内容			
<p>自発的筋緊張活動と伸張反射活動の増加（痙性麻痺）を誘導するため、ラットを10分間の脊髄虚血に晒した。それぞれの増加が認められたラットのくも膜下腔へPE-5カテーテルを埋め込み、バクロフェン（1 µg/0.5 µl/hour）をくも膜下腔内へ14日間投与した。バクロフェン投与前後の自発的筋緊張活動と伸張反射活動の変化を二日間毎に測定した。バクロフェンへの耐性を獲得したのを確認した後、NGX424をラットのくも膜下腔（1µg）あるいは皮下へ（3、6、12 mg/kg）投与し、自発的筋緊張活動と伸張反射活動の変化を測定した。またバクロフェン非投</p>			

与の痙性麻痺ラットに対してもNGX424を皮下に（3、6、12 mg/kg）投与し、その前後で自発的筋緊張活動と伸張反射活動の変化を測定した。

くも膜下および皮下投与のいずれにおいても、NGX424はバクロフェン耐性を獲得したラットの自発的筋緊張活動および伸張反射活動を有意に抑制した。その効果は用量依存性であった。NGX424のくも膜下投与（1 μ g）、および全身投与（12 mg/kg）による自発的筋緊張活動と伸張反射活動の抑制の程度は、バクロフェンの持続投与の最初の5日間に認められるそれと同程度であった。またバクロフェン非投与群においても、NGX424の皮下投与は用量依存性に自発的筋緊張活動と伸張反射活動を有意に抑制した。

3. 研究成果の意義と学術的水準

本研究は痙性麻痺ラットモデルにおいてAMPA受容体阻害薬がくも膜下投与だけでなく皮下投与においてもバクロフェン耐性ラットの自発的筋緊張活動と伸張反射活動を抑制することを示した初めての報告である。NGX424の投与はバクロフェンに耐性を生じたあるいはバクロフェンが無効な慢性の痙性麻痺患者の筋肉の痙縮を改善させる有効な治療法であることが示唆された。現在痙性麻痺ラットモデルを用いたNGX424の持続投与による耐性や副作用の出現などの安全性について研究がつづけられており今回の論文成果をさらに発展させる結果が期待される。

本研究はAMPA受容体拮抗薬であるNGX424の痙縮治療薬としての臨床応用の可能性を示した重要な研究であり、かつその研究は国際的にも認められた高水準なものであると評価された。

以上より、本論文は学位授与に十分値するものであると判断した。

- 備考
- 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。
 - 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。