

氏名	小幡典彦
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 4404 号
学位授与の日付	平成23年9月30日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Decoy strategy targeting the brain-derived neurotrophic factor exon I to attenuate tactile allodynia in the neuropathic pain model of rats (ラット神経障害性疼痛モデルにおけるアロディニアに対する脳由来神経栄養因子を標的としたデコイ治療戦略)
--------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

論文審査委員	教授 阿部 康二 教授 筒井 公子 准教授 浅沼 幹人
--------	-----------------------------

学位論文内容の要旨

神経障害性疼痛の機序は未だ不明なことが多い。以前我々は、ラット第5腰神経結紮(L5 SNL)モデルを用いて、患側の後根神経節(DRG)で脳由来神経栄養因子(BDNF)エクソンI由来 mRNA の発現が著明に増加することを報告した。そこで、BDNF エクソンI を特異的にノックダウンすることで神経障害性疼痛が軽減されると仮説を立てた。まず、ルシフェラーゼアッセイを用いて、エクソンIの上流にあるプロモーター領域を特定した。さらにその領域を35塩基対の7つの断片に分けることで、デコイオリゴ核酸(ODN)を作成した。L5 SNLによる神経障害性疼痛出現後にデコイ ODN をくも膜下投与することで、患側 DRG ではエクソンI 由来 mRNA の発現上昇を抑制することが示された。また、デコイ ODN 投与群ではコントロール群と比べて疼痛行動閾値は有意に上昇した。L5 SNL後のBDNF エクソンI をターゲットとしたデコイ ODN は、神経障害性疼痛に対する新たな治療戦略となり得る。

論文審査結果の要旨

本研究は、神経障害性疼痛の軽減治療を目的としてラット第5腰神経結紮(L5SNL)モデルを用いて、患側での後根神経節(DRG)で脳由来神経栄養因子(BDNF遺伝子エクソン1)をデコイオリゴ核酸(ODN)で特異的にノックダウンすることを企図したものである。このために、まずルシフェラーゼアッセイを用いて、エクソン1上流にあるプロモーター領域を特定し、その領域を35塩基対の7つの断片に分けることでODNを作成した。次いでL5SNLによる神経障害性疼痛出現後に、このデコイODNをくも膜下腔投与したところ、患側DRGではエクソン1由来mRNAの発現上昇を抑制することが示され、同時にデコイODN投与群ではコントロール群と比べて疼痛行動閾値は有意に上昇した。本研究によりL5SNL後のBDNF遺伝子のエクソン1をターゲットとしたデコイODN治療は神経障害性疼痛に対する新たな治療戦略となり得ることが示唆された。

よって本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。