

## 最 終 試 験 の 結 果 の 要 旨

神奈川歯科大学大学院歯学研究科麻酔科学講座 松本 安紀子 に

対する最終試験は、主査 二瓶 智太郎 准教授、副査 木本 克彦 教授、  
副査 井野 智 准教授により、主論文 ならびに関連事項につき 口頭試問 を  
もって行われた。

その結果、合格と認めた。

主 査 二瓶智太郎

副 査 木本 克彦

副 査 井野 智

# 論 文 審 査 要 旨

Effect of carbamazepine and gabapentin on excitability in the trigeminal subnucleus caudalis of neonatal rats using a voltage-sensitive dye imaging technique

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

麻醉科学講座 松本 安紀子

(指 導： 吉田 和市 教授 )

主 査 二瓶 智太郎 准教授

副 査 木本 克彦 教授

副 査 井野 智 准教授

## 論文審査要旨

学位申請論文である「Effect of carbamazepine and gabapentin on excitability in the trigeminal subnucleus caudalis of neonatal rats using a voltage-sensitive dye imaging technique」は、カルバマゼピンとガバペンチンが NMDA 受容体遮断に作用することを示した論文である。

三叉神経痛は、特発性三叉神経痛、頭蓋内腫瘍、帯状疱疹後神経痛、歯科口腔外科疾患などでも見られ、慢性疼痛疾患の中でも比較的頻度の高い疾患である。三叉神経求心性神経は、延髄で口腔顔面領域から延髄三叉神経尾側亜核 (Sp5c) まで侵害受容情報を伝達する。抗てんかん作用の薬剤カルバマゼピンとガバペンチンは、神経障害性疼痛と三叉神経痛に対して効果的である。しかしながら、脳のニューロン活動に関するこれらの抗てんかん作用薬剤の活動は単純ではない。本論文は、Sp5c におけるカルバマゼピンとガバペンチンの薬理作用を解明した。

研究方法の概略は以下のとおりである。

三叉神経付きスライス標本を膜電位感受性色素 Di-4-ANEPPS で染色した後、三叉神経根をガラス吸引電極で吸引した後、電気刺激を 10 秒間与え、標本からの赤色蛍光を特殊高速高感度光計測システムで計測・記録した。各薬剤を 20 分間灌流した。

結果として三叉神経細根に対する電気刺激は、Sp5c で色素の蛍光強度の変化を引き起こした。光信号は二相から構成された。鋭いピークによる速い構成部分の後に 500ms 以上の持続性の構成成分が続いた。これらの引き起こされた興奮はカルバマゼピン (10、100 と 1000  $\mu$ M) とガバペンチン (1 と 10  $\mu$ M) の投与では影響しなかったが、100  $\mu$ M のガバペンチンの投与によって増加した。この引き起こされた興奮は低  $Mg^{2+}$  状態でさらに増加した。そして、低  $Mg^{2+}$  のこの作用は 30  $\mu$ M の N-メチル-D-アスパラギン酸 (AP5) によって拮抗された。低  $Mg^{2+}$  状態で増加した興奮は、カルバマゼピン (1000  $\mu$ M) とガバペンチン (100  $\mu$ M) にも拮抗された。

カルバマゼピンとガバペンチンは、コントロール状態の Sp5c で電氣的に引き起こされた興奮を減少させなかった。低  $Mg^{2+}$  状態下の更なる興奮は、NMDA 受容体遮断薬 (AP5) によって拮抗された。カルバマゼピンとガバペンチンは、低  $Mg^{2+}$  状態下に Sp5c で引き起こされた興奮の上に AP5 の同様の作用を持った。この為、カルバマゼピンとガバペンチンが Sp5c で NMDA 受容体遮断に作用すると結論を出すことが示唆された。

本研究によって、三叉神経痛における治療法のエビデンスを確立するための重要な結果が得られたと考えられる。本審査委員会は、論文内容および関連事項に関して、口頭試問を行ったところ十分な回答が得られることを確認した。さらに三叉神経治療薬における新しい知見は、今後三叉神経疼痛患者の治療の発展につながるとの結論に至った。そこで、本審査委員会は申請者が博士 (臨床歯学) の学位に十分に値するものと認めた。