

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 口 甲口保 乙 口 乙口保 口 修	第 499 号	氏 名	Chavan Parimal Ravindra
審査委員	主 査 吉村 弘 副 査 川人 伸次 副 査 山本 朗仁			

## 題 目

Dual orexin receptor antagonist drug suvorexant can help in amelioration of predictable chronic mild stress-induced hyperalgesia (デュアルオレキシン受容体拮抗薬であるスボレキサントは、軽度な慢性ストレスが誘発する痛覚過敏を改善する)

## 要 旨

慢性ストレスは睡眠の質を低下させ、疼痛閾値を低下させることが明らかになっているが、そのメカニズムは不明である。本研究は、慢性軽度ストレス (predictable chronic mild stress, PCMS) におけるオレキシン系の関与と、デュアルオレキシン受容体拮抗薬であるスボレキサントが、PCMSが引き起こす痛み感受性の変化に及ぼす影響について検討することを目的とした。雄性 C57BL/6 Jマウスを、飼育ケージの床におがくずを敷いたコントロール群 (C)、床に金網を敷いた群 (M)、金網のすぐ下に水を張った群 (W) の3つの群に分けた。PCMS環境下で21日間飼育した後、視床下部外側野のオレキシンニューロンの活性化を、免疫蛍光染色を用いて評価した。別のマウスを用いて、PCMS環境下で飼育している間、各PCMS群のマウスの半数にスボレキサント (10 mg/kg) を腹腔内投与し、残りの半数のマウスには同量の生理食塩水を投与した。PCMS環境下で21日間飼育した後、尾部浸漬試験、ホットプレート試験、テールピンチ試験で痛みの感受性を評価した。

PCMS環境下で21日間飼育されたマウスでは、M群、W群ともに、視床下部外側野において活性化しているオレキシンニューロンの数が有意に増大した。また、PCMS環境下で飼育されたマウスは、ホットプレート試験やテールピンチ試験において、疼痛感受性の有意な増加を示したが、その症状はスボレキサントの投与によって軽減された。さらに、PCMS環境下で飼育されたマウスは、ストレス負荷の指標である副腎重量の有意な増大を示したが、スボレキサントを投与したマウスでは、PCMS環境下においても、副腎重量の増大は認められなかった。血中コルチコステロン濃度に関しても、同様の傾向が認められた。

これらのことから、PCMSが視床下部のオレキシン神経活動を活性化すること、また、スボレキサントの使用によりPCMSによる熱的および機械的刺激に対する痛覚過敏を抑制できることが明らかになった。

以上より、本研究は歯科医学の発展に寄与する優れた研究であり、申請者は当該分野における学識と研究能力を有していると評価し、博士 (歯学) の学位を授与するに十分と判断した。