

氏 名（本籍）	<small>まきやま</small> 牧山	<small>きみひこ</small> 公彦	（ 岡山県 ）
学 位 の 種 類	博士（医学）		
学位授与番号	甲 第 624 号		
学位授与日付	平成 27 年 3 月 12 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
学位論文題目	髄核由来炎症反応におけるビタミン E の NO 産生抑制効果		
審 査 委 員	教授 花山 耕三	教授 秋定 健	教授 原田 保

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

腰椎椎間板ヘルニア（LDH）の疼痛発生にはいくつかの機序が関与するとされている。そのなかで、本来宿主の免疫機構から物理的に隔絶されている髄核が脱出することに対する自己免疫反応により炎症をきたし、神経障害性疼痛を惹起するというメカニズムは興味深い。LDHにおける神経障害性疼痛は過去の報告により、一酸化窒素（NO）産生が原因の一端をになっていると考えられており、NO産生の抑制が神経障害性疼痛の軽減につながることが期待されている。本研究では、前述の機序に関与するとされる（NO）の発生を、ビタミンEの投与により抑制できるかどうかを検証したものである。NO産生はマクロファージで産生される iNOS により触媒されると考えられているが、本実験はLDHにおけるマクロファージにさらされた脱出髄核を再現した髄核・マクロファージ共培養モデルを用いて行われた。なお、このモデルはラットに腹膜炎を誘発させ、腹腔内より取り出したマクロファージとマクロファージを採取した同ラットの尾椎の髄核組織を重層させ培養したものである。

ビタミンE添加群と無添加群の2種の培養系を用い、NO産生量を経時的に測定し、比較したところ、培養開始2時間では有意差を認めなかったが、培養開始から1週間後では有意に添加群のNO産生量が低値であった。すなわち、本研究で用いられた髄核・マクロファージ共培養モデルでは、培養液中にNO産生が認められたが、それがビタミンE添加にて抑制されることが示された。このことはビタミンEの投与がLDHの神経障害性疼痛の有効な治療法になる可能性を示すものである。しかし、NO産生に対する変性髄核の関与、NOの神経障害性疼痛への寄与度などさらに検討すべき課題が残されており、臨床応用にはさらに研究が進められる必要がある。以上より、本論文はLDHの神経障害性疼痛の治療に対する一定の知見を与え学位論文として価値のあるものと考えられた。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査発表会においては、腰椎椎間板ヘルニアの神経障害性疼痛の成因についての概説が展開された後、本実験の概要について説明がなされた。本研究で用いられた髄核・マクロファージ共培養モデルは所属教室で行われた先行研究で確立されたものであり、本研究の目的に合致する手法と考えられたが、今回行われたビタミンE添加の方法は妥当であったのか、NO産生量測定が2点のみであり他の時点で行われた結果はどうであったか、炎症性サイトカインについての検討はなされなかったのかについて審査委員から質問がなされた。さらに、ビタミンEをヒトに投与した場合との比較、臨床応用についての可能性についても質問された。質疑応答については、誠実な回答があったものの一部内容に不十分な点があることが指摘され、日をあらためて追加審査を行うことになった。

追加審査においては、実験の詳細や炎症性サイトカインの増減に関する追加データが提示され、説明がなされた。ビタミンE添加の方法については、ビタミンEの溶解ならびに添加の方法が詳細に説明された。また、学位審査発表会で示されたデータとともに共培養開始の72時間後の2群のNO産生量のデータが提示されたが、この時点では有意差はなく、細胞の貼りつきが不十分な時期との推定がなされていた。また、多種類の炎症性サイトカインについてその生成の変化が検討されていたが、有意な結果は得られなかった。その他、ビタミンEの作用機序の詳細、ヒトに投与した場合の障害部位への移行、想定される濃度などについて質問が出された。以上、質疑については、沈着かつ誠実に応答し、その内容も的確であった。

研究仮説の学術的重要性、研究手法の妥当性、結果の解析・洞察ともに学位論文として十分な水準のものであり、学位授与に値するものと判断された。