

# 学位論文抄録

NAAG分解酵素阻害薬であるZJ43の  
PAG、RVM、LC投与における鎮痛効果  
(Analgesic effect of ZJ43, an N-acetylaspartylglutamate(NAAG)  
peptidase inhibitor, administered into PAG, RVM and LC)

山田 寿彦

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻生体機能制御学

指導教員

山本 達郎 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻生体機能制御学

# 学位論文抄録

## 【目的】

N-acetyl-aspartyl-glutamate (NAAG) は脊椎動物の中枢神経系に豊富に存在する神経伝達物質である。NAAG 自身はグルタミン酸の代謝型受容体のひとつである Metabotropic glutamate receptor type3 (mGluR3) の作動薬として働く。NAAG は NAAG 分解酵素によりグルタミン酸と N-acetyl-aspartate に分解される。このグルタミン酸は他のグルタミン酸受容体に作用することができるため、生体内での NAAG の役割は複雑なものとなる。NAAG 分解酵素阻害薬は NAAG が分解されてできるグルタミン酸を増加させずに生体内の NAAG 量を増加させることができるので、NAAG そのものの効果をみることができる。これまでの研究では NAAG 分解酵素阻害薬を全身投与、炎症部位へ局所投与、髄腔内投与、脳室内投与すると、mGluR3 を介した炎症性疼痛や神経因性疼痛に対する良好な鎮痛効果が得られている。本研究の目的は侵害刺激伝達に重要な役割をしている中脳水道周囲灰白質 Periaqueductal grey (PAG)、吻側延髄腹内側部 Rostro ventro medulla (RVM)、青斑核 Locus ceruleus (LC) における NAAG の役割を検討することにある。

## 【方法】

定位脳手術を用いて、約8週齢のSDラットのPAG、RVM、LCにカテーテルを留置した。NAAG分解酵素阻害薬であるZJ43を0.5 $\mu$ lの生食に溶解して投与した。痛みモデルとしてはホルマリンテストを用い、ラットの後肢に5%ホルマリンを50 $\mu$ l皮下注することで作成した。痛みの程度は後肢を振り回す回数を測定することで評価した。ZJ43の効果はホルマリン投与後5分(phase 1)とホルマリン投与後10分~60分(phase 2)に分けて解析した。ZJ43の効果はmGluR3を介することを確認する目的でmGluR3のアンタゴニストであるLY341495を腹腔内投与して検討した。またマイクロダイアリシス法を用いて、ホルマリンテスト時のPAGとRVMにおけるNAAGとグルタミン酸の放出に対するZJ43の効果を検討した。

## 【結果】

ホルマリン皮下注側と対側のPAGにZJ43を投与すると、phase 1、phase 2ともに投与量依存性の鎮痛効果を示したが、同側のPAGに投与すると効果はなかった。RVMへの投与ではphase 1、phase 2ともに投与量依存性の鎮痛効果を示した。ZJ43の効果はLY341495により拮抗された。ホルマリン皮下注側と対側のLCまたは同側のLCにZJ43を投与すると、phase 1、phase 2ともに投与量依存性の鎮痛効果を示した。ZJ43の効果はホルマリン皮下注側と対側のLCでLY341495により拮抗された。マイクロダイアリシス法ではZJ43腹腔内投与によりホルマリン皮下注側と対側のPAG、RVMでNAAGの放出の増加がみられた。また、ホルマリン皮下注により、ホルマリン皮下注側と対側のPAGのみでグルタミン酸の放出がみられたが、ZJ43でグルタミン酸の放出は抑制された。

## 【結論】

ZJ43の鎮痛効果はPAG、RVM、LCを介する機序が含まれていることが示唆された。ZJ43の効果発現機序はPAG、RVM、LCで異なることが示唆された。またZJ43の効果はmGluR3を介すると考えられる。