

学位審査結果報告書

学位申請者氏名 宮村 侑一

学位論文題目 Isoliquiritigenin, an active ingredient of Glycyrrhiza, elicits antinociceptive effects via inhibition of Nav channels

審査委員 (主査) 竹内 弘



(副査) 瀬田 祐司



(副査) 原野 望



学位審査結果の要旨

甘草抽出物は口腔内や胃の潰瘍に対する治療に用いられるが、その鎮痛メカニズムは不明である。申請者の宮村氏らは本研究において、甘草の有効成分の1つであるイソリクイリチゲニンの電位依存性ナトリウムチャンネル群に対する作用を *in vitro* にて、また侵害関連行動に対する作用を *in vivo* にて検討している。

オートパッチクランプ試験にてイソリクイリチゲニンは、発現させた各電位依存性ナトリウムチャンネル (Nav1.1, Nav 1.3, Nav 1.6, Nav 1.7, Nav 1.8) による電流を抑制した。小～中サイズの三叉神経節神経細胞を用いたコンベンショナルパッチクランプ試験にて、イソリクイリチゲニンは多くの神経細胞 (78%) の電位依存性ナトリウムチャンネルによる電流を抑制した。一方で全ての神経細胞で電位依存性カリウムチャンネルによる電流を抑制し、これらは濃度依存的に作用した。また、イソリクイリチゲニンは多くの神経細胞 (64%) の活動電位の発生をブロックしたが、残りの神経細胞では逆に活動電位の発生を促進させた。相反するイソリクイリチゲニンの活動電位に対する作用は、改変した Hodgkin-Huxley モデルを使用し、パッチクランプ実験条件を元にして行ったコンピュータシミュレーションにおいても再現された。ラットを用いた行動実験にて、イソリクイリチゲニンの局所投与は口内炎による侵害関連行動を抑制した。さらに、口腔内および足底部に対する疼痛関連 TRP チャンネルアゴニスト投与による疼痛関連行動も抑制した。

これらの結果は、イソリクイリチゲニンが主に感覚神経細胞の電位依存性ナトリウムチャンネル群を抑制することで鎮痛作用を発揮する事を示している。

本研究内容について申請者の宮村氏に対し、使用した動物の性差や同様にナトリウムチャンネルを阻害する局所麻酔薬との違いなど個々の実験結果の解釈および当該分野における意義や、全身的な影響など臨床応用に向けての課題について主査と2名の副査による試問を行い、概ね適切な回答を得た。質疑応答の内容から申請者本人により本研究が主体的に行われたことも確認された。本研究の成果は、イソリクイリチゲニンが疼痛緩和に有効であることを示唆し、甘草を治療で用いる科学的根拠を成分レベルで明らかにした点で意義深いものであることから、審査委員会では本論文を学位論文として価値あるものと判断した。