





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第1599号	氏 名	土門 友紀
論文審査担当者	<div> <div>(主査) 教授 中原 努</div> <div>(副査) 教授 厚田幸一郎</div> <div>(副査) 教授 小林 義典</div> <div>(副査) 教授 田辺 光男</div> <div>     </div> </div>		
<p>〔論文題目〕</p> <p>「電位依存性カルシウムチャネル $\alpha 2\delta$ サブユニットの新規リガンドであるミロガバリンの鎮痛作用に関する研究」</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>慢性疼痛は、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、心理社会的疼痛などに分類される。日本では慢性疼痛保有率は26.4%であり、その中で神経障害性疼痛保有率は6.4%、成人人口の約600万人が神経障害性疼痛を保有していると推定されている。神経障害性疼痛は原因となった損傷部位により、末梢性神経障害性疼痛と中枢性神経障害性疼痛に分類され、末梢性神経障害性疼痛の代表疾患には、糖尿病性神経障害性疼痛や帯状疱疹後神経痛などが、中枢性神経障害性疼痛の代表疾患には、脳卒中後疼痛や脊髄損傷後疼痛などがある。</p> <p>現在、神経障害性疼痛治療の第一選択薬の1つとして電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha 2\delta$ サブユニットに対する選択的リガンドとして作用するプレガバリンが推奨されている。しかしながら、プレガバリンには、鎮痛作用のみならず傾眠及び浮動性めまい等の中枢神経系副作用があり、服薬アドヒアランスに影響を及ぼすという問題点がある。プレガバリンは、同じ作用機序を有するガバペンチンとともに、ガバペンチノイドと総称されている。そこで土門氏は、プレガバリンよりも強い鎮痛効力を有し、中枢神経系副作用が軽減した安全域の広いガバペンチノイドの創製を目指しスクリーニングを実施し、新規ガバペンチノイドとしてミロガバリン ([(1R,5S,6S)-6-(aminomethyl)-3-ethylbicyclo[3.2.0]-hept-3-en-6-yl]acetic acid) を見出した。そして、土門氏は、プレガバリンを比較対象として、ミロガバリンの薬理学的特性を明らかにすることを目的として本研究を行った。</p> <p>まず土門氏は、$\alpha 2\delta$-1 サブユニット発現細胞及び $\alpha 2\delta$-2 サブユニット発現細胞を用いた結合試験を行い、ミロガバリンは、プレガバリンと同様に $\alpha 2\delta$-1 と $\alpha 2\delta$-2 の2つのサブタイプに対</p>			

し同程度の親和性で結合する化合物であるが、プレガバリンより $\alpha_2\delta$ -1 及び $\alpha_2\delta$ -2 サブユニットに対して高い結合親和性を示すこと、及びプレガバリンとは異なり $\alpha_2\delta$ -2 サブユニットよりも $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットに対して持続的な結合を示すこと、を明らかにした。そして、ラットの末梢性神経障害性疼痛モデル（坐骨神経部分結紮モデル及びストレプトゾトシン誘発糖尿病モデル）と中枢性神経障害性疼痛モデル（脊髄損傷後疼痛モデル）において、ミロガバリンはプレガバリンよりも低用量で持続的な鎮痛作用を示すこと、を明らかにした。また $\alpha_2\delta$ サブユニット変異マウス（ $\alpha_2\delta$ -1 (R217A) 変異マウス及び $\alpha_2\delta$ -2 (R282A) 変異マウス）を用いた検討により、ミロガバリンは $\alpha_2\delta$ -1 (R217A) 変異マウスでは鎮痛作用を示さず、 $\alpha_2\delta$ -2 (R282A) 変異マウスでは野生型と同様の鎮痛作用を示すことから、ミロガバリンは $\alpha_2\delta$ -2 サブユニットではなく $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットへの結合を介して、その鎮痛作用を発現すること、を明らかにした。最後に、ミロガバリンの中枢神経系副作用について、Rota-rod 試験により協調運動能を、Locomotor 試験により自動運動を評価することにより検討し、ミロガバリンはプレガバリンより中枢神経系副作用が発現しにくく、安全域が広いこと、を明らかにした。

本研究において、土門氏は、ミロガバリンが中枢神経系副作用に関連する $\alpha_2\delta$ -2 サブユニットよりも疼痛と関連する $\alpha_2\delta$ -1 サブユニットに対して持続的に結合するというユニークな特性を有することが、ミロガバリンが中枢神経系副作用を起こしにくく、強力かつ持続的な鎮痛作用を示すことにつながる可能性を示した。これらの成果は、ミロガバリンが、傾眠及び浮動性めまい等の中枢神経系副作用を発現することなく神経障害性疼痛に対して、有用な治療薬になり得ることを強く期待させるものである。

以上のように土門氏による本研究は、新規性及び独創性が高く、博士（薬科学）の学位に十分値するものと判断し、学位審査を合格と判定した。

以上