





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 16 4 3 号	氏 名	尾山 実砂
論文審査担当者	<div> (主査) 教授 中原 努 (副査) 教授 厚田 幸一郎 (副査) 教授 小林 義典 (副査) 教授 田辺 光男 </div> <div>     </div>		
<p>〔論文題目〕</p> <p>「抑制性増強による慢性疼痛緩解メカニズムの薬理学的研究」</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>急性痛は、生体に危険信号を伝える重要な役割を担うが、慢性痛は不眠やうつ症状を併発し、患者の著しい QOL 低下を招くため積極的な治療が必要とされる。しかし、従来から鎮痛薬として使用されている NSAIDs やオピオイド鎮痛薬は、慢性痛に対して奏功しづらいなど、治療薬の選択が制限されることが疼痛コントロールを困難なものとしている。痛み刺激は、末梢の侵害受容器から一次求心性神経を介して脊髄後角へ入力した後、上位中枢へ伝達されて痛みとして認識される。また、脊髄後角は末梢からの入力の他、脳幹からは下行性疼痛抑制系の投射、さらに脊髄固有の興奮性あるいは抑制性介在神経が存在する。慢性疼痛の病態では、末梢性感作に加え、興奮性伝達の増強や抑制性入力の減弱などによる中枢性感作が生じて脊髄後角における興奮性入力が優位な状態が持続する。従って、脊髄後角において、抑制性入力を増強して興奮性入力と抑制性入力のバランスを是正することは新規鎮痛薬開発の重要な戦略となり得る。尾山氏は、抑制性の増強による鎮痛作用獲得をテーマとして、3 つのターゲット分子が関わる鎮痛メカニズムの解明に取り組んだ。</p> <p>研究 1 と 2 では、抑制性神経伝達物質の glycine と GABA の再取り込みを担う glycine transporter (GlyT) と GABA transporter (GAT) に、研究 3 では、神経障害性疼痛治療薬の第一選択薬である電位依存性 Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットリガンドのガパベンチノイドに着目し、<i>in vitro</i> 電気生理学的及び行動薬理学的手法により抑制性増強による慢性疼痛緩解の機序解明を試みた。</p> <p>研究 1：脊髄後角における glycine transporter (GlyT) 阻害薬が glycine 性シナプス伝達 IPSCs に与える影響の電気生理学的解析</p> <p>GlyT には GlyT1 と GlyT2 の 2 つのサブタイプがあり、GlyT1 はグルタミン酸性興奮性神経終末やアストロサイトに、GlyT2 は glycine 性抑制性神経終末にそれぞれ存在している。</p>			

そして glycine の再取り込みを行うことで、細胞外の glycine 濃度を調節する。尾山氏は glycine 性抑制性シナプス後電流 (IPSCs) に対して、GlyT1 阻害薬 NFPS と GlyT2 阻害薬 ALX-1393 が与える影響を検討し、両阻害薬がシナプス性の phasic な glycine 電流とシナプス外性を反映する tonic な glycine 電流を増加させることで抑制性の影響を増加させることから、glycine 性の抑制性神経活動で放出される glycine が引き起こすシナプス後電流の減衰過程の延長と、常時細胞外に存在する glycine を増加させることによる glycine 受容体の持続的活性化により脊髄後角における抑制を増加させることが鎮痛効果へ寄与すると結論づけた。またエクソサイトーシスを強制的に短時間内に引き起こす条件で検討を行い、GlyT1 阻害薬を長期使用した際でも glycine 性神経伝達が損なわれることなく鎮痛効果が期待できることを示唆した。

研究 2 : GABA transporter (GAT) 阻害薬の鎮痛作用メカニズムの電気生理学的及び行動薬理学的解析

GAT には 4 つのサブタイプがあり、GAT1 と GAT3 が脊髄内に局在している。GAT1 は GABA 性神経終末とアストロサイト、GAT3 はアストロサイトに存在し、細胞外の GABA の濃度調節を担っている。尾山氏は、GAT1 阻害薬 NNC-711 及び GAT3 阻害薬 SNAP-5114 が脊髄後角神経の GABA 性抑制性神経伝達に与える影響について検討した。その結果、両阻害薬は GABA 性抑制性神経伝達を増強するのではなく、GAT 阻害により増加した内在性の GABA が興奮性神経終末の GABA_B 受容体へ作用することで、グルタミン酸の放出を抑制して興奮性伝達を抑制することがわかった。さらに GAT1 阻害薬は脊髄後角の介在神経及び一次求心性 A 線維由来の興奮性神経伝達を抑制し、GAT3 阻害薬は一次求心性 A 線維及び C 線維由来の興奮性神経伝達を抑制するという、阻害するアイソフォーム依存的な作用機序の存在も明らかにした。また *in vitro* 電気生理学的実験で得られた知見を行動実験により検証し、GAT 阻害薬の鎮痛メカニズムには GABA_B 受容体を介した興奮性神経伝達の抑制作用が寄与すると結論づけた。

研究 3 : Mirogabalin の鎮痛メカニズムの行動薬理学的解析

新規ガバベンチノイドの mirogabalin の神経障害性疼痛緩解作用には、上位中枢及び脊髄への作用が寄与し、特に上位中枢を介する鎮痛作用は gabapentin や pregabalin と同様に、ノルアドレナリン性下行性疼痛抑制系を賦活化することで脊髄のアドレナリン α_2 受容体を活性化させる経路が関与することを示した。ガバベンチノイドの上位中枢を介する鎮痛作用には、電位依存性 Ca^{2+} チャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットへの結合が不可欠であり、これがノルアドレナリン性下行性疼痛系の活性化を誘発することが明らかとなった。

以上のように、尾山氏は、GlyT 阻害薬では glycine の増加による glycine 性神経伝達の増強、GAT 阻害薬では GABA の増加による興奮性伝達の抑制、mirogabalin では上位中枢に作用して下行性抑制性の増強、という 3 つの異なるメカニズムによって脊髄後角における抑制性の増強による鎮痛作用を獲得できることを示した。本研究成果は、有効な治療法を持たない難治性疼痛患者にとっての新規鎮痛薬開発への応用を期待させるものであり、尾山氏による本研究は、博士（薬学）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