

氏名（本籍）	つげ まさつぐ 柘植 雅嗣 （ 岐阜県 ）
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	甲 第 660 号
学位授与日付	平成 30 年 3 月 15 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	Development of a novel analgesic for cancer pain targeting brain-derived neurotrophic factor
審査委員	教授 宮本 修 教授 小野 成紀 教授 青木 省三

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

脳由来神経栄養因子（BDNF）は種々の疼痛において発現増加が指摘されており、その受容体である TrkB と結合して受容体自身に存在するチロシンキナーゼが活性化することにより、痛み情報を中枢に伝達する役割を持つと考えられている。また、痛みのコントロールが難しい慢性疼痛の一つとしてがんの骨転移に伴う痛みがある。本研究は、骨転移のモデル動物を用いて、TrkB を治療ターゲットとする新しい鎮痛治療に関する基礎研究である。ラットの truncated TrkB 遺伝子（tTrkB; チロシンキナーゼドメインを有さない）を基に、PCR によって膜貫通ドメインを持つ発現ベクター（TM（+））と持たない発現ベクター（TM（-））を作製した。これらのベクターをモデルラットの脊髄に注入し、脊髄後角ニューロンに改変型 TrkB 遺伝子を導入した。骨転移によって後根神経節細胞で BDNF 産生が増え、遺伝子導入によって tTrkB が後角ニューロンに発現していることが PCR や免疫染色で確認された。鎮痛効果を von Frey テストで調べたところ、持続期間の制限はあるが TM（+）と TM（-）のいずれの群も骨転移による痛覚過敏が軽減していた。以上のことから、膜貫通ドメインの有無にかかわらず、遺伝子導入した tTrkB がチロシンキナーゼ活性を有する full-length TrkB を競合阻害することで、BDNF による後角ニューロンへの痛みの伝達を抑制した可能性が考察された。

本研究は、がん性疼痛治療のターゲットとして TrkB の可能性を初めて示した新規性の高い研究である。また、BDNF は侵害受容性および神経障害性疼痛のいずれにも関わる因子と考えられていることから、本研究成果は様々な痛みの治療への応用が期待できる。論文は科学的および論理的に記述され、実験結果の解釈も適切であり学位論文として十分に価値の高いものであると考えられた。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位申請者からがん性疼痛における BDNF-TrkB による痛み伝達のメカニズムの説明が最初に行われ、BDNF-TrkB の結合を阻害することにより鎮痛効果が得られるのではないかという仮説を立てて実験を組み立てたことが話された。この仮説を検証するために、実験では改変型 tTrkB 遺伝子をまず培養細胞に導入して tTrkB のタンパクが細胞に発現し BDNF と結合することを示した。その後、がんの骨転移モデルラットに同遺伝子を導入して、導入タンパクの発現とそれによる鎮痛効果が説明された。最後に、得られた結果から導き出される結論と考察及び今後の展望が話された。学位申請者のプレゼンテーションの後、審査委員との質疑応答が行われ、研究の着想に至った経緯、導入ベクターによる細胞毒性の有無、TM (+) ベクターと TM (-) ベクターとの導入効率の違いや髄膜細胞などの脊髄後角ニューロン以外の細胞への導入可能性、脊髄で tTrkB が発現している細胞の種類、シャム群検討の有無、BDNF が関与する痛みの種類、痛み伝達時の BDNF-TrkB 経路の細胞内シグナル経路、臨床応用するために今後必要な実験、など多彩な質問がなされた。これらの質問に対して申請者はこれまで得られている先行研究の結果を踏まえながら的確に回答して、申請者本人が主体となって行った研究であること及び当該領域に関する十分な知識を有していることを示し、本研究ががん性疼痛に対する新しい治療法の開発にとって大いに意義のあることが理解された。

審査会において、本研究の学術的重要性、研究手法の妥当性と応用性、結果の解析・洞察ともに学位研究として十分な水準に達しており、今後さらなる研究の発展が望めると考えられた。審査委員による合議の結果、本申請者の学位審査は合格と判定した。