

氏名（本籍） はざま けいた 羽間 恵太 （ 兵庫県 ）

学位の種類 博士（医学）

学位授与番号 甲 第 666 号

学位授与日付 平成 31 年 3 月 14 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 Novel analgesics targeting brain-derived neurotrophic factor for neuropathic pain

審査委員 教授 宮本 修 教授 砂田 芳秀 教授 原 浩貴

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）は後根神経節で発現し、脊髄後角において特異的受容体である TrkB と結合することによって痛み情報を中枢に伝える役割を持つと考えられている。急性痛や癌性疼痛といった様々な痛みで発現増加が認められており、難治性の神経障害性疼痛においても BDNF の関与が示唆されている。本研究は、L5 腰神経を結紮した神経障害性疼痛モデル動物を用いて、TrkB を治療ターゲットとした新しい疼痛治療に関する基礎研究である。PCR を用いて、ラットの TrkB 細胞外領域の遺伝子を持つ pCMVscript-EGFP ベクター（eTrkB ベクター）と TrkB 細胞外領域の受容体蛋白（eTrkB 蛋白）を作製した。これらをラットの脊髄くも膜下腔内に注入し、von Frey test によって疼痛閾値の経時的変化を測定した。コントロールとして空ベクター、不活化 eTrkB 蛋白、既存の TrkB アンタゴニスト（TrkB-Fc、ANA-12）の各投与群との比較も行った。eTrkB ベクターと eTrkB 蛋白投与群において、投与 2 日後に疼痛閾値の上昇が見られ、この痛み軽減効果は TrkB アンタゴニスト投与群よりも大きかった。効果持続時間や投与方法などについては今後の検討項目である。

本研究は、神経障害性疼痛の新しい治療として TrkB の細胞外領域のみを持つベクターや蛋白の投与によって疼痛閾値の改善を初めて示した新規性の高い研究である。また、上述したように BDNF は様々な痛みに関わる因子と考えられていることから、本研究成果は痛み治療に対して広く臨床応用が期待できる。本論文は科学的小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

学位申請者から痛み伝達における BDNF-TrkB 経路の関与の説明が最初に行われ、先行研究に基づいて神経障害性疼痛の新しい治療法として BDNF-TrkB の結合阻害の有効性について検討したことが話された。実験では、まず、*in vitro* の系で eTrkB ベクターが培養細胞に取り込まれ産生した蛋白が BDNF と結合することや、eTrkB 蛋白の BDNF との結合能について確認したデータが示された。その後、モデルラットの脊髄くも膜下腔に、eTrkB ベクターあるいは eTrkB 蛋白を投与することによって疼痛閾値が上昇し、痛みの改善効果が見られたことが説明された。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、各審査委員との質疑応答が行われた。痛み伝達における BDNF の作用機序、遺伝子が導入された細胞の種類、ベクターや各試薬の投与量の根拠、モデル作製における技術的ポイント、NGF や p75 など他の神経栄養因子の関与、ベクター投与群における疼痛改善の持続時間の問題、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、申請者本人が主体となって行った研究であり、研究倫理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、本研究が神経障害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、いずれも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。