

氏 名（本 籍） ^{ひ の いけだ} 日野（池田） ^{か え} 佳恵 （ 広島県 ）

学 位 の 種 類 博士（医学）

学 位 授 与 番 号 甲 第 691 号

学 位 授 与 日 付 令和3年3月11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 neuropathic pain targeting brain-derived neurotrophic factor

審 査 委 員 教授 宮本 修 教授 砂田 芳秀 教授 栗林 太

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

神経障害性疼痛の機序は未だ十分には解明されていないが、関与物質の一つとして脳由来神経栄養因子(BDNF)が考えられている。BDNF は疼痛時に後根神経節で産生され、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っている。本研究は、TrkB を新たな治療ターゲットとした神経障害性疼痛治療に関する基礎研究である。ラット TrkB 細胞外領域の BDNF 結合ドメインからなる cDNA 発現ベクターを設計し、大腸菌に導入して蛋白を発現させた(eTrkB)。次に脂質薄膜をリポソーム化し、その表面に eTrkB を結合させた(liposomal eTrkB)。これらを神経障害性疼痛モデルラットの脊髄くも膜下腔内に注入し、von Frey テスト(50%PWT)及び熱刺激テスト(PWL)によって疼痛閾値の経時的変化を測定した。さらに、コントロールとして不活化 eTrkB、リポソーム、生理食塩水、モルヒネ塩酸塩投与の各群を作製した。eTrkB 群は投与 2 日後に 50%PWT と PWL の有意な上昇を認めた。この疼痛過敏性の抑制は投与 5 日後には元のレベルに戻った。一方、モルヒネ塩酸塩では疼痛抑制効果の発現は早いものの、その効果は投与後 12 時間で消失した。また、liposomal eTrkB の疼痛抑制効果は投与後約 2 週間持続した。

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 BDNF 結合ドメインのみからなる低分子量蛋白 eTrkB の投与によって疼痛過敏性の改善を示した新規性の高い研究である。さらに、eTrkB をリポソームと結合させることによって疼痛抑制効果が長期間持続することが示され、本研究成果は難治性慢性疼痛の治療に対して臨床応用が大いに期待できる。本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報告された。実験では、TrkB の細胞外領域の BDNF 結合部位ドメインからなる eTrkB 蛋白を作製し、それが BDNF と結合することをウェスタンブロットによって確認したデータが最初に示された。その後、神経障害性疼痛モデルラットの脊髄くも膜下腔に、eTrkB を投与することによって機械及び熱刺激に対する疼痛閾値が上昇し、鎮痛効果が見られたことが説明された。さらに、eTrkB をリポソームに結合することによって、疼痛の抑制効果が約 2 週間持続することが示された。最後に、得られた結果から導き出される結論と臨床応用に向けての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。eTrkB とモルヒネ塩酸塩との疼痛抑制機序の違い、BDNF-TrkB 経路のブロックに伴う副作用、リポソーム化の意義、疼痛閾値測定の客観性を保つ工夫、慢性疼痛時の脊髄における BDNF 産生の有無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。