

氏名	加藤 百合
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬科学
学位記授与番号	博乙 第 4486 号
学位授与の日付	平成 30 年 3 月 23 日
学位授与の要件	博士の論文提出者 (学位規則第 4 条第 2 項該当)
学位論文の題目	新規鎮痛薬の開発を目指した小胞型ヌクレオチドトランスポーター特異的阻害剤の研究
論文審査委員	教授 田中 智之 (主査) 教授 黒崎 勇二 准教授 高杉 展正

## 学位論文内容の要旨

慢性疼痛のうち、炎症性疼痛は末梢の炎症が、神経因性疼痛では神経性の障害が原因となる耐え難い疼痛である。これらの疼痛の治療には症状に応じた鎮痛剤が用いられるが、様々な副作用が報告され問題視されている。疼痛の管理は臨床上重要な課題であるため、副作用の少ない、より効果的な鎮痛薬の開発が強く望まれていた。

ATP などのヌクレオチドを伝達物質とするプリン作動性化学伝達は、疼痛の発症に重要な役割を果たす。このプリン作動性化学伝達には分泌小胞内に ATP を濃縮する小胞型ヌクレオチドトランスポーター (Vesicular nucleotide transporter, VNUT/SLC17A9) が必須である。神経因性疼痛の発症に脊髄の神経細胞にある VNUT が関与することが報告されていることから、VNUT 特異的阻害剤はトランスポーターを標的とした新しい鎮痛薬になると期待できる。

これまでの基礎研究・臨床研究から、骨粗鬆症の第 1 選択薬であるビスホスホネート系薬剤には本来の破骨細胞のアポトーシスによる骨吸収抑制作用とは独立して、作用機序の不明な鎮痛効果があることが報告されていた。ビスホスホネート系薬剤のうち、骨吸収抑制効果が弱く副作用の少ないクロドロン酸は、新規の鎮痛薬になりうると期待されていた。

そこで、プリン作動性化学伝達に着目し、クロドロン酸の標的分子を同定し、鎮痛効果の作用機序を明らかにすることを本研究の目的とした。精製した VNUT をクロドロン酸は可逆的かつ強力に阻害した。疼痛に関係する神経細胞やミクログリアからの ATP 放出をクロ

ドロン酸は阻害した。また、慢性疼痛モデルマウスにクロドロン酸を投与するとコントロール群と比較して、顕著な鎮痛効果が得られた。クロドロン酸は既存の鎮痛薬よりも有効な鎮痛効果を発揮した。VNUT ノックアウトマウスではクロドロン酸による鎮痛効果は消失していた。さらに、クロドロン酸は慢性炎症モデルマウスに対しても血中の炎症性サイトカイン量を低下させることで、抗炎症効果を発揮した。

以上の結果から、クロドロン酸が VNUT 特異的阻害剤であること、クロドロン酸が VNUT を標的として神経因性疼痛だけではなく炎症性疼痛や慢性炎症も抑制できることを明らかにした。クロドロン酸は既存医薬品であるため、ヒトへの安全性は既に実証されており、副作用も少ないことがわかっている。今後、より早く新しい治療薬として臨床応用されることが期待できる（ドラッグリポジショニング）。

## 論文審査結果の要旨

学位論文提出者はクロドロン酸に VNUT の特異的阻害剤としての作用があることを見出し、*in vitro* の再構成系を用いて、その阻害様式を明らかにした。また、クロドロン酸は神経細胞やミクログリアからの ATP 遊離を抑制することを示した。さらに、VNUT の遺伝子欠損マウスとあわせて評価することにより、クロドロン酸に炎症性、神経因性の疼痛抑制効果、および炎症抑制効果があることを *in vivo* で明らかにした。提出者は、組換えタンパク質のリソソーム再構成といった生化学領域から、細胞レベルの解析、さらには痛覚評価のための薬理的解析といった広範な分野の実験を実施し、クロドロン酸をツールとして VNUT の生理的機能の一端を解明した。クロドロン酸誘導体は新たな作用機序の鎮痛薬、抗炎症薬としての可能性を有しており、本研究には薬学的な意義も認めることができる。審査委員からの質疑について論理的な姿勢で対応することを通じて、質の高い学位論文を提出するに至った。以上をもって、学位論文に対する審査を合とする。