

氏名	赤田 安繁
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位授与番号	博乙第4212号
学位授与の日付	平成19年 9月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文の題目	4-ヒドロキシピペリジン誘導体の神経因性疼痛に対する鎮痛効果
論文審査委員	教授 亀井 千晃 教授 川崎 博己 准教授 北村 佳久

学位論文内容の要旨

神経因性疼痛は、末梢あるいは中枢神経の傷害を基盤とし、傷害が治癒した後にも発生してくる生体にとって不必要で侵襲的な激しい痛みである。その病因は多彩であり、いまだ満足できる治療薬は開発されていない。そこで、有効性が高く副作用の少ない神経因性疼痛治療薬を見出すために本研究を行った。

神経因性疼痛時に認められる神経の易興奮性には神経傷害部位における電位依存性ナトリウムチャンネルの蓄積が関与していることから、ナトリウムチャンネルの機能アッセイ系を確立し、化合物ライブラリーをスクリーニングした。その結果見出された 4-ヒドロキシピペリジン誘導体の M58373 は、強力なナトリウムチャンネル阻害作用を示し、ホルマリンテストにおいて鎮痛作用を示し、また、神経因性疼痛モデルにおいて抗アロディニアおよび痛覚過敏抑制作用を示した。しかしながら、M58373 は、有効用量の 10 倍量で運動機能の低下や振戦という副作用を誘発し、その安全域は狭かった。

そこで、M58373 よりも副作用が軽減した化合物を探索するため、その誘導体を更に合成し、その効力と副作用を観察することによりスクリーニングした。その結果見出された M58996 も、同様に、ラットホルマリンテストにおいて鎮痛作用を示し、神経因性疼痛モデルにおいて優れた抗アロディニアおよび痛覚過敏抑制作用を示した。また、有効用量の 30 倍以上の高用量においても運動機能に影響を及ぼすことなく、慢性投与により耐性が形成されることも無かった。また、M58996 は、ある種の G 蛋白質共役型受容体を介して、5-HT₃ 受容体および GABA_A 受容体を活性化させることにより鎮痛作用、抗アロディニア作用および痛覚過敏抑制作用を発揮すると考えられた。以上の成績から、M58996 は、安全域の広い既存薬とは異なるプロファイルを持った神経因性疼痛治療薬となり得ることが示唆された。

論文審査結果の要旨

神経因性疼痛は、末梢あるいは中枢神経の傷害を基盤とし、傷害が治癒した後でも発生する生体的にとって侵襲的な激しい痛みである。現在、神経因性疼痛に有用な薬物は開発されていない。

本研究は、有効性が高く、副作用の少ない神経因性疼痛治療薬を開発する目的で行った。まず、神経因性疼痛時には電位依存性ナトリウムチャンネルが関与していることから、ナトリウムチャンネル阻害作用を示す薬物をスクリーニングした。その結果、4-ヒドロキシピペリジン誘導体の M58373を見出した。この化合物は、抗アロディニア作用および痛覚過敏抑制作用を示したが、運動機能低下という副作用が誘発された。そこで、M58373 の副作用を軽減する化合物を検索した結果、M58996が見出された。この化合物は強力な抗アロディニア作用および痛覚過敏抑制作用を示し、且つ運動機能障害はみられなかった。作用機序をさらに検討した結果、5HT₃ および GABA_A 受容体を活性化することが作用機序の本体であることを見出した。

以上、新しい神経因性疼痛治療薬の候補化合物である M58996 を見出したことは画期的な創薬研究であり、博士（薬学）の学位に値すると判断した。