

## 論文の内容の要旨

|   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| 論文提出者氏名   | 張 昊                                  |
| 論文審査担当者   | 主 査 加藤 博之教授<br>副 査 本郷 一博教授 ・ 樋口 京一教授 |
| 論文題目<br><br>Prostanoid EP4 receptor-mediated augmentation of $I_h$ currents in $A\beta$ dorsal root ganglion neurons underlies neuropathic pain<br>(プロスタノイド EP4 受容体を介した $A\beta$ 後根神経細胞の $I_h$ 電流増大が神経障害性疼痛を引き起こす。)   |                                      |
| (論文の内容の要旨)<br><p>【背景と目的】体性感覚システムの障害により神経障害性疼痛 (Neuropathic pain: NP) が生じる。NP は治療抵抗性で新規鎮痛薬の開発が求められている。後根神経節 (DRG) に細胞体を有する一次感覚細胞の過分極で、過分極活性化環状ヌクレオチド調節性 (HCN) チャネルが活性化し、内向き非特異的陽イオン電流 (<math>I_h</math> 電流) が流れる。遺伝子改変マウスなどの解析により、HCN チャネルが神経の興奮性に関与し、NP 発症に関与していることが示唆されているが、薬物受容体としての有用性は不明である。本研究の目的は、NP モデル動物を用いて NP 発症における HCN チャネルの役割と薬物受容体としての有用性を検討することである。</p> <p>【方法】雄性 SD ラット(体重 180~220 g)を用い、麻酔下で左 L5 脊髄神経を後根神経節の遠位部で切断し、NP モデルを作製した。機械的および熱性痛覚過敏を、それぞれ足底へのフィラメント刺激と放射熱刺激に対する逃避閾値・潜時で評価した。HCN チャネル阻害薬であるイバブラジンを経口投与し、プロスタノイド EP4 受容体拮抗薬(CJ-023423)は腰部髄腔内投与した。また、機械性・熱性痛覚過敏が最大となり安定した術後 10 日目に、両側 L5 DRG を採取し、コラゲナーゼで神経細胞を単離し、ホールセルパッチクランプ記録を行った。神経細胞の直径により細胞を分類し、個々の神経細胞の <math>I_h</math> 電流の機能特性と、種々の薬物の <math>I_h</math> 電流と NP に対する効果を評価した。</p> <p>【結果】膜電流固定下で、患側全サイズの神経細胞の興奮性が亢進していた。しかし直径 40-50 <math>\mu\text{m}</math> の神経細胞のみ、過分極電流パルスに対する時間依存性電圧反跳(voltage sag)が増大していた。これと相応し、膜電位固定下では、直径 40-50 <math>\mu\text{m}</math> の神経細胞の <math>I_h</math> 電流が増大していた。労作性狭心症治療薬で、洞房結節の HCN チャネルを抑制するイバブラジンは、患健両側の <math>I_h</math> 電流を濃度依存性に阻害した(<math>\text{IC}_{50} \sim 3 \mu\text{M}</math>)。モデル動物に対するイバブラジンの経口投与は、患側の機械的・熱性痛覚過敏を有意に軽減した。アデニル酸シクラーゼ阻害薬、あるいはプロスタノイド EP4 受容体拮抗薬 CJ-023423 は、直径 40-50 <math>\mu\text{m}</math> の患側神経細胞の <math>I_h</math> 電流を選択的に抑制した。CJ-023423 の髄腔投与は、患側の機械的・熱性痛覚過敏を有意に軽減した。</p> <p>【考察】本研究の結果より、NP モデルでは全てのサイズの神経細胞の興奮性が亢進しており、直径 40-50 <math>\mu\text{m}</math> の神経細胞(おそらく <math>A\beta</math> 細胞)では、その原因が <math>I_h</math> 電流の増大であった。イバブラジンと CJ-023423 は、この増大した <math>I_h</math> 電流を抑制し、行動薬理学的にも NP を抑制した。以上より、<math>A\beta</math> 神経細胞においてプロスタノイド EP4 受容体刺激により産生された cAMP により、HCN チャネルの活性が亢進することが、NP 発症に関与していることが示唆された。イバブラジンと CJ-023423 は NP に対する新規鎮痛薬創薬のリード化合物になり得ると考えられる。</p> |                                      |