

(続紙 1)

京都大学	博士 (農 学)	氏名	村井 信仁
論文題目	Studies on the analgesic effect of (+)-indeloxazine on neuropathic pain ((+)-Indeloxazineの神経障害性疼痛における鎮痛作用に関する研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>神経障害性疼痛は神経損傷や神経の機能異常により誘発される疼痛で、自発痛(刺激がなくても生じる痛み)、アロディニア(通常痛くない刺激で生じる痛み)、痛覚過敏(通常痛い刺激で通常より強く感じる痛み)などの症状が特徴である。既存の鎮痛薬は有効性、有効率、副作用において満足ゆく治療効果が得られておらず、新しい鎮痛薬が求められている。</p> <p>Indeloxazineは1980年代に脳代謝賦活による脳血管障害後遺症治療薬として知られていたセロトニン(5-HT)及びノルエピネフリン(NE)再取込阻害作用を有する中枢薬である。(+)Indeloxazineはラセミ体である(±)-indeloxazineと薬効面は同等で安全性面で優れる(+)-エナンチオマーである。再取込阻害は、5-HT及びNEの神経伝達を促進し、中枢神経における下降性疼痛抑制系を賦活することにより、鎮痛作用を示す。</p> <p>本論文は、(+)-indeloxazineの神経伝達促進作用に着目し、神経障害性疼痛における鎮痛作用及びその作用機序を他のSNRI作用を有する鎮痛薬と比較しながら検討し、神経障害性疼痛の治療薬としての可能性を明らかにすることを目的としており、その主な内容は以下のとおりである。</p>			
<p>1. (+)-Indeloxazineのモノアミン賦活作用を検討した。(+)Indeloxazineはin vitro機能評価系において5-HT及びNEの再取込阻害作用を示した。再取込阻害薬であるduloxetineと比較し、5-HTは約1/10、NEは約1/300の活性であった。一方で、(+)-indeloxazineはマイクロダイアリシス法で測定したラット脊髄の細胞外5-HT及びNEレベルを増加させた。また(+)-indeloxazineはラット脊髄において5-HT及びNEの含量を増加させ、各代謝物である5-HIAA及びMHPGの含量を減少させた。duloxetineは5-HT及びNEの含量を変化させず、各代謝物の含量を減少させるのみであった。以上の結果より、(+)-indeloxazineは、再取込阻害薬であるduloxetineと異なる作用機序で脊髄の5-HT及びNEレベルを増加させ、下降性疼痛抑制系を賦活する可能性が示された。</p>			
<p>2. (+)-Indeloxazineの鎮痛作用及び作用機序を検討した。(+)Indeloxazineはラットの坐骨神経損傷による神経障害性疼痛モデルにおいて、自発痛、機械性アロディニア(A-fiber介在性の痛み)に加え、duloxetineが鎮痛作用を示さない熱性痛覚過敏(C-fiber介在性の痛み)に対しても鎮痛作用を示した。(+)Indeloxazineはマウス脊髄腔内prostaglandin(PG)E₂投与誘発アロディニア(A-fiber介在性の痛</p>			

み) 及びduloxetineが鎮痛作用を示さないマウス脊髄腔内PGF_{2α}誘発アロディニア (C-fiber介在性の痛み) に対しても鎮痛作用を示した。またマウスPGF_{2α}誘発アロディニアに対する(+)-indeloxazineの鎮痛作用は脊髄腔内5-HT_{1A}受容体アンタゴニスト ((S)-WAY100135) 及び5-HT₃受容体アゴニスト (SR57227) 投与により阻害された。以上の結果より、(+)-indeloxazineは、神経障害性疼痛モデルにおいて自発痛、機械性アロディニア及びduloxetineが鎮痛作用を示さないC-fiber介在性の熱性痛覚過敏に対しても鎮痛作用を示し、その鎮痛作用には脊髄5-HT_{1A}受容体アゴニスト及び5-HT₃受容体アンタゴニスト作用が関与することを示した。

3. (+)-Indeloxazineの糖尿病性神経障害性疼痛モデルにおける病態改善作用を検討した。(+) -Indeloxazineの反復投与は、血糖値や体重に影響を与えないが、神経機能障害の指標である坐骨神経の神経伝導速度を休薬1週間後まで改善した。以上の結果より、(+)-indeloxazineは糖尿病性神経障害モデルにおいて病態改善作用を示し、その病態改善作用には神経栄養作用に基づく神経機能障害改善が関与することを明らかにした。

注) 論文内容の要旨と論文審査の結果の要旨は1頁を38字×36行で作成し、合わせて、3,000字を標準とすること。
論文内容の要旨を英語で記入する場合は、400～1,100 wordsで作成し審査結果の要旨は日本語500～2,000字程度で作成すること。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

神経障害性疼痛は神経損傷や神経の機能異常により誘発される疼痛であり、既存の鎮痛薬は有効性や副作用の点で十分満足できる治療効果を得られるものがなく、新しいメカニズムに立脚した鎮痛作用を持つ鎮痛薬の開発が求められてきた。本論文では、従来、脳代謝賦活による脳血管障害後遺症治療薬として開発されていた(±)-indeloxazineの神経伝達促進機能に着目し、安全性の高い(+)-エナンチオマーの神経障害性疼痛、糖尿病性神経障害の治療薬としての可能性を明らかにしたものである。成果として評価すべき点は以下のとおりである。

1. (+)-Indeloxazineは、脊髄の5-HT及びNEレベルを増加させ、下降性疼痛抑制系を賦活することを見出した。
2. (+)-Indeloxazineは、神経障害性疼痛モデルにおいて自発痛、機械性アロディニア、熱性痛覚過敏に対して幅広い鎮痛作用を示し、その鎮痛作用には脊髄5-HT_{1A}受容体アゴニスト及び5-HT₃受容体アンタゴニスト作用が関与することを示した。
3. (+)-Indeloxazineは、糖尿病性神経障害モデルにおいて病態改善作用を示し、その病態改善作用には神経栄養作用に基づく神経機能障害改善が関与することを示した。

以上のように、本論文は(+)-indeloxazineエナンチオマーの神経障害性疼痛における鎮痛作用及びその作用機序を、神経障害疼痛モデル、糖尿病性神経障害モデルを用いて明らかにしたものであり、栄養化学、生命有機化学、酵素化学に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成26年8月21日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。

また、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

注) 論文内容の要旨、審査の結果の要旨及び学位論文は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。

ただし、特許申請、雑誌掲載等の関係により、要旨を学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日以降（学位授与日から3ヶ月以内）