九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

新規P2X4受容体アンタゴニストNCP-916の鎮痛作用と薬物動態に関する検討

小川, 亨

https://hdl.handle.net/2324/1785378

出版情報：九州大学, 2016, 博士（創薬科学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏　　　名	小川　亨
論　文　名	新規 P2X4 受容体アンタゴニスト NCP-916 の鎮痛作用と薬物動態に関する検討
論文調査委員	主　査　　九州大学　　教授　津田 誠 副　査　　九州大学　　教授　西田 基宏 副　査　　九州大学　　教授　小柳 悟 副　査　　九州大学　　准教授　齊藤 秀俊

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

平成 28 年 8 月 10 日（木）に主査および副査の計４名で小川亨氏の論文審査を行った。本論文では，神経障害性疼痛に重要な役割を果たす P2X4 受容体に対する新規アンタゴニスト NCP-916 の鎮痛作用と薬物動態に関する研究を行った。

神経障害性疼痛とは，神経の損傷や機能異常により発症する慢性疼痛で，自発痛やアロディニア（異痛症）などの症状を伴う。神経障害性疼痛には既存薬の有効性が低いことや副作用の発現頻度が高いことから，新規作用機序を有する治療薬の開発が求められている。これまでの研究から，末梢神経損傷に伴い脊髄後角の活性化型ミクログリアに発現する P2X4 受容体が神経障害性疼痛の発症に大きく関与していることが報告され，P2X4 受容体を阻害する新規低分子化合物は既存薬と一線を画す薬剤になると期待されている。しかし，経口投与可能な選択的 P2X4 受容体アンタゴニストは未だ報告されていない。

小川氏は，経口投与可能な P2X4 受容体選択的低分子アンタゴニスト NCP-916 を同定し，マウス，ラットおよびヒト由来の P2X4 受容体に対して強力な阻害作用を有すること，さらに他の P2X 受容体サブタイプおよび種々の受容体やイオンチャネル，トランスポーターおよびキナーゼに影響を及ぼさないことを示した。また，凍結肝細胞を用いて NCP-916 の代謝安定性を検討し，代謝安定性の優れた化合物であることも明らかにした。さらに，in vitro 血液脳関門透過性評価系を用いた解析から，同化合物は中枢移行性を有することも示した。病態モデルを用いた in vivo での薬効評価において，神経障害性疼痛モデルのアロディニアに対して NCP-916 が用量依存的に鎮痛作用を示し，既に神経障害性疼痛治療薬として上市されている pregabalin と比較してより低い用量で薬効を示すことを明らかにした。Pregabalin には中枢抑制作用があるが，NCP-916 ではそのような作用は認められなかった。また，NCP-916 による鎮痛効果は，他の慢性疼痛モデルでも認められた。実際に，多発性硬化症モデルラット（EAE モデル）において，NCP-916 の反復経口投与でアロディニアの有意な抑制が認められた。

以上，小川氏の研究では強力かつ選択的な低分子 P2X4 受容体アンタゴニストである NCP-916 を見出すことに成功した。NCP-916 は高い中枢移行性を有しており，神経障害性疼痛モデルにおいて経口投与で薬効を示すが，中枢抑制作用が無いことから，新規神経障害性疼痛治療薬として有用であることが示された。また，EAE モデルにおける検討から，P2X4 受容体アンタゴニストは神経障害性疼痛だけでなく慢性炎症性脱髄性疾患に起因する疼痛にも関与することが明らかとなり，幅広い疼痛への適用の可能性が示唆された。

本内容は学位請求論文として価値ある内容であり，最終試験での主査および副査からの試問に対しても的確な回答を得た。したがって，本論文が博士（創薬科学）の学位に値すると認める。