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

脊髄グリア細胞およびATP受容体を切り口とした帯状疱疹痛発症メカニズムの解析

松村，裕太

https://hdl.handle.net/2324/1806959

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）

（様式９－３）

氏　　名	松村　裕太
論　文　名	脊髄グリア細胞および ATP 受容体を切り口とした帯状疱疹痛発症メカニズムの解析
論文調査委員	主　査　　九州大学大学院　薬学府　教授　津田 誠 副　査　　九州大学大学院　薬学府　教授　小柳 悟 副　査　　九州大学大学院　薬学府　准教授　江頭　伸昭 副　査　　九州大学大学院　薬学府　准教授　齊藤 秀俊

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

平成 29 年 1 月 13 日（金）に主査および副査の計４名で松村裕太氏の論文審査を行った。本論文では，帯状疱疹痛モデルでの疼痛におけるミクログリア P2X4 受容体の役割に関する研究を行った。

帯状疱疹とは，水痘・帯状疱疹ウイルスの回帰感染によって引き起こされるウイルス感染症の一つで，代表的な合併症として疼痛，特にアロディニア（触刺激で痛みが誘発）が挙げられる。しかし，その発症メカニズムについては依然不明な点が多い。臨床においては，既存の鎮痛薬で十分なペインコントロールが得られない例が多数存在することから，その克服のためには発症メカニズムの研究から新規ターゲットを発見し，創薬へつなげることが重要である。

近年，慢性疼痛モデルの脊髄後角ミクログリアで発現増加する ATP 受容体サブタイプの一つ P2X4 受容体がアロディニアの発症と維持に重要な役割を担うことが示されている。しかし，帯状疱疹痛におけるそれらの関与は不明である。そこで松村氏は，帯状疱疹痛モデルマウスにおける脊髄後角ミクログリア P2X4 受容体の発現変動と同受容体の役割を検討した。

単純ヘルペスウイルス１型（HSV-1）を接種しモデルマウスは，ウイルス接種後 7 日目をピークとするアロディニアを発症した。免疫染色や定量的 PCR 解析により，脊髄後角のミクログリアがアロディニアのタイムコースに相関して活性化していることが示された。P2X4 受容体 mRNA も同様のタイムコースで発現増加し，免疫二重染色によって，その発現細胞はミクログリアであることが明らかとなった。そこで，帯状疱疹痛におけるミクログリア P2X4 受容体の役割を検討するため，新規 P2X4 受容体選択的拮抗薬 NP-1815-PX を用いた。まず，ミクログリアの P2X4 受容体に対する NP-1815-PX の効果を初代培養細胞で検討し，その有効性を確認した。脊髄での P2X4 受容体を遮断するため, NP-1815-PX を同受容体の発現増加が見られた HSV-1 接種後 5 日目から連日脊髄くも膜下腔内へ投与した。その結果，NP-1815-PX 投与群は溶媒投与群と比較しアロディニアの形成が有意に抑制された。また，P2X4 受容体活性化により脊髄後角ニューロンで変化するカリウムークロライド共輸送体 2（KCC2）の発現についても検討し，HSV-1 接種による KCC2 mRNA の有意な発現減少が NP-1815-PX 投与により非接種群レベルにまで回復するという結果を得た。

以上，松村氏の研究では，帯状疱疹痛モデルマウスの脊髄後角ミクログリアで発現増加する P2X4 受容体シグナルが疼痛の形成に重要な役割を担うという新しいメカニズムを明らかにし，P2X4 受容体拮抗薬が帯状疱疹痛発症の治療薬として有用である可能性を示唆した。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。