



Title	変形性膝関節症疼痛におけるTransient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) の役割 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	日向, 美紀枝
Citation	北海道大学. 博士(薬科学) 甲第13336号
Issue Date	2018-09-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/71878
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Mikie_Hinata_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学） 氏名 日向 美紀枝

	主査	教授	南 雅文
審査担当者	副査	教授	菅原 満
	副査	准教授	武隈 洋
	副査	講師	天野 大樹

学位論文題名

変形性膝関節症疼痛における Transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) の役割

博士学位論文審査等の結果について（報告）

変形性膝関節症（Osteoarthritis; OA）は加齢などに伴い、膝関節軟骨組織の修復機能が低下し、軟骨組織の破壊が進行する疾患であり、高齢者においては高い罹患率を示す。OA はこわばりや慢性的な痛みを伴い、著しい Quality of life (QOL) の低下を引き起こすが、根治を指向した治療法はなく、疼痛管理が主な治療方針となっている。OA 疼痛に対して、既存の承認薬や注目される開発品はあるものの、薬効やコスト、副作用面で課題があり、これらを克服した OA 疼痛治療薬が望まれている。一方、Transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) は、機械刺激や温度、アラキドン酸代謝物など複数のリガンドによって活性化するカチオンチャネルである。後根神経節（dorsal root ganglion; DRG）にも発現が見られることから、各種疼痛における役割についての非臨床研究がなされているものの、OA 疼痛に関する報告はない。このような状況の下、本学位論文では、TRPV4 の OA 疼痛への関与とそのメカニズムについて解析を行い、1) OA 動物モデルにおいて患部膝関節腔内への TRPV4 アンタゴニストの投与が OA 疼痛を有意に抑制すること、2) OA 疼痛モデルでは TRPV4 アゴニストの膝関節腔内投与により疼痛関連行動時間の有意な延長が見られること、3) OA 疼痛モデルの DRG においてリン酸化された TRPV4 が増加していることを明らかにした。これらの知見は、OA 動物モデルの患部関節における TRPV4 の感作が OA 疼痛に関与していること、さらに、その感作機構に一次感覚神経における TRPV4 のリン酸化が関与していることを示唆している。加えて、4) OA 疼痛モデルの患部膝関節において TRPV4 の内在性リガンドである 5,6-EET 量が増加していること、5) OA 患者の関節液中においても 5,6-EET あるいはその代謝物が増加していることを明らかにし、OA 疼痛には TRPV4 受容体機能の感作だけでなく、リガンドである 5,6-EET の産生亢進も関与している可能性を示した。以上の知見は、OA 疼痛における TRPV4 の関与について理解を深めるとともに、TRPV4 が OA 疼痛治療薬の新たなターゲットとして有用である可能性を示したものであり、OA 疼痛の理解と新規治療薬開発に貢献するところ大なるものがある。よって著者は、北海道大学博士（薬科学）の学位を授与される資格あるものと認める。