



Title	Establishment and molecular pathophysiological evaluation of a non-human primate model of neuropathic pain [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	山根, 宏志
Citation	北海道大学. 博士(歯学) 甲第15963号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/92605">http://hdl.handle.net/2115/92605</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
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	Hiroshi_Yamane_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（歯学） 氏名 山根 宏志

審査担当者 主査 教授 飯村 忠浩  
副査 教授 船橋 誠  
副査 教授 北川 善政

## 学位論文題名

Establishment and molecular pathophysiological evaluation of a non-human primate model of neuropathic pain

(サル神経障害性疼痛モデルの確立と分子病態評価)

審査は、主査、副査を含めてWeb形式の公聴会として行われ、論文提出者が論文内容の要旨を説明した。その後、内容について審査担当者が質問し、論文提出者が回答する形式で進められた。以下に論文内容と審査の要旨を述べる。

神経障害性疼痛は体性感覚神経系の損傷や疾患によって引き起こされる疼痛で、しばしば慢性化することにより生活の質の低下を引き起こす。既存の鎮痛薬によって十分な効果を得られる患者に限られることから、より効果の高い新規鎮痛剤の創出が望まれている。しかし、疼痛治療薬の創薬は難易度が高く、その一因として動物モデルでの薬効をもって臨床での薬効を精度高く予測することが困難であることが挙げられる。従来、非臨床の疼痛モデルとしてはげっ歯類が用いられ、刺激によって誘発される痛み（誘発痛）が評価されてきた。一方で、実際の臨床においては、主に外部からの刺激なしに生じる自発痛を患者へのインタビューによって評価している。このような疼痛評価法の乖離に加え、げっ歯類の神経障害性疼痛モデルと神経障害性疼痛患者では、種間での遺伝学的・神経生理学的な差異に起因する疼痛発症機序の違いや、疼痛症状の評価方法に乖離があることが、前臨床試験（動物実験）から臨床試験へのトランスレーションに、いわゆる「創薬における死の谷」を生じる一因になっていると考えられる。従って、よりヒトにおける神経障害性疼痛の発症機序を正確に模倣し患者と共通の自発痛症状を評価できる非臨床試験系の開発は、同疾患に対する新規治療法開発に有用である。

本研究では、従来非臨床疼痛モデルとして用いられてきたげっ歯類に比べてより遺伝学的にヒトに近く、神経系の構造・機能もヒトとの類似性が高い霊長類を用いた疼痛モデルを作成し、同モデルに対して行動学的評価法による自発痛評価および網羅的遺伝子発現解析を行うことにより、疼痛モデルとしての妥当性およびげっ歯類やヒトの分子病態との類似性を検討した。麻酔下で3-4歳雄性カニクイザルの右側第7腰神経の後根を結紮してSpinal nerve ligation (SNL) モデルを作製し、術後3か月間左右の後肢にかかる荷重を測定し自発痛を評価した。その結果、術後1か月および2か月の時点で同モデルの左右後肢にかかる荷重のうち、SNL処置側である右側の後肢にかかる荷重の割合が減少した。このことから、同モデルでは結紮処置を行った右側第7腰髄脊髄神経の支配領域である右

後肢に自発痛が発生していることが示唆された。

その後、動物を安楽死処置した後、感覚神経の細胞体が分布する脊髄後角の組織を採取しRNA-seqによる網羅的遺伝子発現解析を行った。その結果、施術側である右側の脊髄後角組織では、反対側の組織に対して神経炎症に関わる遺伝子群およびコレステロールの輸送や代謝に関わる遺伝子群の発現変動が認められた。これらの遺伝子群の多くはげっ歯類疼痛モデルならびに神経障害性疼痛を含む慢性疼痛患者でも発現が変動していることが知られており、本モデルが神経障害性疼痛のモデルとして妥当であることが示唆された。また、サルSNLモデルで変動を認めた遺伝子の中には、慢性疼痛患者で類似の発現変動を認めた報告があるのに対して、げっ歯類の疼痛モデルでは変動が報告されていないものも存在し、本モデルが従来のげっ歯類モデルと比べてよりヒトに近い分子病態を呈している可能性が示唆された。

上記の論文内容及び関連事項について、以下の項目を中心に質疑応答がなされた。

1. モデル作製および行動学的評価の妥当性（脊髄神経の結紮の強さ、荷重以外の疼痛評価法追加の可能性、鬱様行動・麻痺・サルコペニアの有無など）
2. 行動学的評価は、月に1回の評価か
3. TRPやカルシウムチャネル、オピオイドに関連する遺伝子に発現変動はあったか
4. 中枢のコレステロール輸送・代謝に関与する分子を創薬標的にできるか
5. ABCA1の欠損動物でアロディニアが誘発されるメカニズムは考察できるか
6. 今後創薬に本モデルと評価系を活用するか

これらの質問に対して、学位申請者から明解な説明と回答が得られ、今後の研究に対する展望が示された。学位申請者は、コレステロール代謝・輸送の変化が神経障害性疼痛の発症機序に関与している可能性を示すとともに、本研究で用いたサルSNLモデルとその疼痛評価法が、実臨床の神経障害性疼痛により近い前臨床薬物評価系となる可能性を示した。本研究の内容は、神経障害性疼痛の病態解明と創薬のトランスレーション向上に寄与するものと評価され、審査担当者全員は、学位申請者が博士（歯学）の学位を授与されるに相応しいと認めた。