HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Establishment and molecular pathophysiological evaluation of a non-human primate model of neuropathic pain [an abstract of entire text]
Author(s)	山根, 宏志
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第15963号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92606
Type	doctoral thesis
File Information	Hiroshi_Yamane_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要約

学位論文題目

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）

博士の専攻分野名称　　博士（歯学）　　氏名　山根　宏志

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が限られることから、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）を評価されてきた。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腰髄脊髄神経を結紮することによりSpinal nerve ligation（SNL）モデルを作製し、術後3ヵ月間左右の後肢にかかる荷重を測定し、その左右比を算出することにより自発痛を評価した。その結果、術後1ヵ月および2ヵ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の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側の組織を採取し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側組織では、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臨床の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を示唆するものであった。

上記の結果から、本研究で確立されたサルSNLモデルおよび疼痛評価法が、実臨床における神経障害性疼痛により近い前臨床薬物評価系となり得ることが示唆された。