HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	α2/3サブユニット選択的GABAA受容体陽性アロステリック調整因子KRM-II-81のDravet症候群モデルマウスにおける治療効果の研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	中久保, 佐千子
Description	配架番号：2868
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16059号
Issue Date	2024-06-28
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92788
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	NAKAKUBO_Sachiko_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　中久保　佐千子

審査担当者
主査　教授　神谷　温之
副査　教授　吉川　雄朗
副査　准教授　南場　研一

学 位 論 文 題 名

α2/3 サブユニット選択的 $GABA_A$ 受容体陽性アロステリック調整因子 KRM-II-81 の Dravet 症候群モデルマウスにおける治療効果の研究
（Studies on therapeutic effects of KRM-II-81, positive allosteric modulator for α2/3 subunit containing $GABA_A$ receptors, in a mouse model of Dravet syndrome）

申請者はα2/3 サブユニット選択的 $GABA_A$ 受容体陽性変力薬 KRM-Ⅱ-81 が Dravet 症候群モデルマウスにおいて用量依存的な抗けいれん作用と用量非依存的な抗不安作用、高用量における鎮静作用があることを明らかにした。また、KRM-Ⅱ-81 が Dravet 症候群モデルマウスにおける CA1 錐体ニューロンへの体細胞周囲の抑制性入力をより効率的に増強することを示した。

審査にあたり、まず副査の吉川雄朗教授から Dravet 症候群の痙攣発作に対して KRM-Ⅱ-81 の薬効が確認されていることや抗不安作用が認められていることは、今後の薬物開発において重要な結果であるとコメントがあった。一方で学位論文としては広汎な視点からの導入的記述が欠如しており、Dravet 症候群の他の治療法、薬物の受容体に対する親和性、GABA 受容体サブユニットの特性や脳内分布などについても学位論文に追加すべきであると指摘があった。また、その上で KRM-Ⅱ-81 が脳のどの部位に作用するのかを考察すべきであろうとコメントがあった。また海馬スライス標本を用いて電気生理学的実験を行っているが、不安様行動、鎮静作用、てんかんなどは海馬で生じていると考えてよいかという質問があった。KRM-Ⅱ-81 が高用量の場合は他のサブユニットにも作用しているため鎮静作用が見られるのではないかという質問を受け、KRM-Ⅱ-81 はα2/3 サブユニットに選択性が高いが、高濃度では $GABA_A$ 受容体の他のサブユニットにも作用する可能性はあり得ると回答した。

次に副査の南場研一准教授から、KRM-Ⅱ-81 は現在臨床で使用されている薬なのかについて質問があり、申請者はまだ研究段階の薬剤ではあるが、アメリカで今後治験に向けた研究が進行中であると回答した。また $GABA_A$ 受容体のサブユニットごとの作用の相違についてそれぞれわかりやすく説明するとよいというコメントがあった。KRM-Ⅱ-81 で鎮静作用がみられた点について質問があり、申請者は先行研究では KRM-Ⅱ-81 に鎮静作用はないといわれており、ほかのα2/3 サブユニット選択的 $GABA_A$ 受容体陽性変力薬も鎮静作用は報告されていないことから、今回の結果は予想外の結果であったと回答した。鎮静作用を考慮して用量を検討する必要であるかとの質問に対しては、申請者は慢性投与で鎮静作用が変化する可能性も含めて更なる研究が必要であると回答した。

最後に主査の神谷温之教授から、この薬は従来の抗てんかん薬を上回る有効性が期待できるのか、それとも数ある抗てんかん薬の一つという認識になるのか、と質問あり、申請者はてんかん発作だけではなく不安障害にも有効である薬はまだ見つかっておらず、患者のQOL改善に有望であると考えると回答した。現在使われている他の抗てんかん薬に劣っている点はあるかとの質問に対して、申請者は今回の研究では本薬剤は高用量では鎮静作用をみとめ、てんかん発作の抑制にはある程度の用量が必要であることと併せて、単剤使用ではなく他の抗てんかん薬と併用も必要になるかもしれないと回答した。電気生理学的実験において自発性抑制性シナプス後電流 IPSC が Dravet 症候群モデルマウスと野生型マウスで異なるとの結果について、自発性応答は記録するニューロン毎にばらつくことから、個体間データの標準化の方法に関して質問があり、本論文で用いた解析法について回答した。また本文中に用語の統一がされていない点があるとコメントがあり、修正した学位論文を主査の確認のうえ最終提出すると回答した。また、ヒトでの臨床応用に向けてどれくらいの開発期間を想定するかとの質問に、申請者は現在アメリカでヒトでの治験の前段階に入っているとの情報から、近い将来にヒトでの臨床応用に進展する可能性があると回答した。

この論文はα2/3 サブユニット選択的 $GABA_A$ 受容体陽性変力薬 KRM-Ⅱ-81 が Dravet 症候群モデルマウスのてんかん発作と不安障害の両者に有効な治療薬である可能性を示し、ヒトでの Dravet 症候群における治療薬としての実用化に向けた研究が今後進展することが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。