

薬剤性便秘モデルの構築と新規TRPA1アゴニスト ASP7663の評価

著者	小島 良介
発行年	2019
学位授与大学	筑波大学 (University of Tsukuba)
学位授与年度	2018
報告番号	12102甲第9087号
URL	http://hdl.handle.net/2241/00156831

氏名	小島 良介		
学位の種類	博 士 (生物工学)		
学位記番号	博 甲 第 9087 号		
学位授与年月日	平成 31年 3月 25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	生命環境科学研究科		
学位論文題目	薬剤性便秘モデルの構築と新規TRPA1アゴニストASP7663の評価		
主査	筑波大学教授	理学博士	繁森 英幸
副査	筑波大学教授	博士 (農学)	臼井 健郎
副査	筑波大学准教授	博士 (農学)	吉田 滋樹
副査	筑波大学准教授	博士 (理学)	山田 小須弥

論 文 の 要 旨

本論文で著者は、TRP family の1つである Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1)が、物理刺激、化学刺激、冷温刺激といった様々な刺激によって痛みに関わることから、消化管上皮に存在する腸クロム親和性細胞 (EC 細胞) を用いて、TRPA1 の発現ならびに消化管における TRPA1 の機能を解明することを目的としている。

まず著者は、TRPA1 アゴニストによる過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome: IBS) 治療薬としてのコンセプトを検証するために、まず病態モデルの構築を行った。臨床においては機能性便秘の発症には生活習慣やストレスなど多様な原因が考えられているが、ラットやマウスに対してストレスを負荷しても便秘症状を惹起することは困難である。そこで著者は、消化管運動に作用する薬剤を用いた病態モデルの構築にあたり、定量性のある指標で薬剤評価できることと弛緩性便秘と痙攣性便秘を区別できることを課題として検討した。Atropine 評価により、clonidine 誘発の輸送能遅延が弛緩性便秘モデルとなり、一方で loperamide 誘発の輸送能遅延が痙攣性便秘モデルになることを明らかにし、これらを用いて Tegaserod の有効性を示したことから臨床妥当性を証明した。作製した病態モデルにおいて TRPA1 アゴニスト作用をもつマスタードオイルの主成分であるアリルイソチオシアネート (AITC) の有効性を確認し、コンセプト検証を行った結果、TRPA1 アゴニストが消化管運動改善作用を示すことを明らかにした。

次に著者は、新規 TRPA1 アゴニストを見出すために、ヒト、ラット及びマウスの TRPA1 発現細胞を樹立して化合物スクリーニングを行い、ASP7663 を見出した。ヒト臍島腫瘍細胞由来である QGP-1 細胞を用

いて、ASP7663 が消化管上皮細胞からの 5-HT 放出活性を有することも明らかにした。病態モデル評価において、ASP7663 は用量依存的にビーズ排出遅延を改善し、その作用は TRPA1 アンタゴニストである HC-030031 によりも消失することから、TRPA1 を介した作用であることを推定している。さらに投与経路を変えた検討及び迷走神経を切除したマウスを用いた評価結果から、ASP7663 は胃粘膜上皮細胞の TPRA1 の活性化により、迷走神経を介した胃—結腸反射により有効性を示すことを見出している。

一方で、TRPA1 アゴニスト作用をもつ AITC は感覚神経の活性化により痛覚過敏を惹起することが報告されているが、著者は ASP7663 が腹痛に対する薬剤評価モデルとして汎用される結腸拡張刺激誘発腹痛モデルで用いて評価することで、ASP7663 に抑制作用があることを見出した。腹痛モデルにおいては、尾静脈投与でも有効性を認めていることから、作用点は消化管内の EC 細胞ではなく、求心性神経の活性を抑制することで鎮痛作用を示すことを明らかにした。また、神経細胞にも TPRA1 チャネルが発現しており、TPRA1 アゴニスト作用があるクルクミンが TRPA1 の脱感作により鎮痛作用を示すことも報告されているため、ASP7663 も神経細胞に発現する TRPA1 を脱感作することにより、鎮痛作用を示していると結論付けている。

審 査 の 要 旨

慢性便秘は消化管に病変が認められる器質性、原疾患の症状進行に伴う二次性、薬剤性及び消化管に器質的な変化が認められない機能的便秘に分けられる。機能的便秘は大きく弛緩性便秘と便秘型過敏性腸症候群（便秘型 IBS）の 2 つに分けられ、両疾患の症状は重複しているものも多く、鑑別が難しい症例もあるがその病態生理は大きく異なっている。本研究により、弛緩性便秘と痙攣性便秘それぞれに対応する薬剤誘発性病態モデルを作成し、スクリーニングを用いて選択的 TRPA1 アゴニストである ASP7663 を創出し、消化管運動および腹痛に対する作用機序を明らかにしている。以上の結果から、ASP7663 は作用発現の早い消化管運動改善作用と腹痛抑制作用を併せ持つ、新規の便秘型 IBS 治療薬となる可能性があると期待される。したがって、本研究成果は便秘に関わる医薬品研究開発の発展に大いに寄与するものと思われる。

平成31年 1月 25日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（生物工学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。