

学位論文審査結果の報告書

氏名

笠波 嘉人

生年月日

1995 年 1 月 23 日

本籍(国籍)

兵庫県

学位の種類

博士(薬学)

学位記番号

第 194 号

学位授与の条件

学位規程第 5 条該当

(博士の学位)

論文題目

Ca_v3.2 T型Ca²⁺チャンネルを標的とする新規鎮痛薬の開発

と保険薬局レセプトデータ解析による高齢認知症患者に特徴的な潜在的

不適切処方 の同定に関する研究

学位論文受理日

2024 年 1 月 12 日

学位論文審査終了日

2024 年 2 月 10 日

審査委員

(主査) 大鳥 徹

(副主査) 杉浦 麗子

(副主査) 川畑 篤史

指導教員

川畑 篤史

論文内容の要旨

日本における慢性疼痛の保有率は15.4~39.3%に上ると言われる。慢性疼痛は、痛みが強い場合には患者のQOLを著しく低下させる他、就労困難などを伴う場合は社会的損失も大きい。特に、高齢者における慢性疼痛は、サルコペニアや認知症のリスクを上昇させるとの報告もある。慢性疼痛は、多様な原因によって発症するため、発症に関与する分子・細胞メカニズムは複雑で未解明な部分が多く、既存の治療薬が効かない場合も多いため、新たな治療法・治療薬の開発が望まれている。

T型Ca²⁺チャネル(Tチャネル; Ca_v3)は、低電位で活性化され一過性のCa²⁺電流を生じる電位依存性Ca²⁺チャネルで、Ca_v3.1、Ca_v3.2、Ca_v3.3の3つのサブタイプが存在する。Ca_v3.2は一次感覚ニューロンに豊富に発現しており、その発現誘導や機能亢進が病的な体性痛や内臓痛、かゆみの発症に関与する可能性が示唆されている。既存薬でTチャネル阻害活性を有するものはあるが、選択性の高いTチャネル阻害薬はまだ開発されていない。興味あることに定型抗精神病薬のpimozideは、強力なTチャネル阻害活性を有することが知られており、pimozideの構造展開研究によって新規Tチャネル阻害薬の開発が可能ではないかと考えられる。

超高齢社会の渦中にある日本では、医療保険制度が繰返し見直されている一方、高齢者で特に問題となる認知症などの患者に対応する医療体制の充実が急務である。高齢者では、健康被害や疾患の悪化、医療費の増加などの観点から、ポリファーマシー(多剤併用)や潜在的不適切処方(PIMs)の問題が起りやすく、認知症を発症した高齢者では問題がさらに深刻化する。薬の適正使用を担う薬剤師が、これらの問題の解決に積極的に取り組むことは社会ニーズである。日本老年医学会は「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015」において高齢者の処方適正化スクリーニングツールとして、PIMsのリストを公表している。しかし、疾患ごとにどのようなPIMsが処方されやすいかなどを解析した報告はほとんどない。多様な患者の処方を扱う薬剤師が処方監査を通してPIMsの問題に取り組む上で、各疾患別に問題になりやすいPIMs処方を調査し、原因を理論的に解析した情報は臨床的に極めて有用と考える。

以上を踏まえて、本論文の第1~2章では、Tチャネル阻害活性を持つpimozideの構造展開研究により新規Tチャネル阻害薬を創製し、鎮痛薬としての有効性を証明した基礎研究の成果をまとめた。また、第3章では、全国のスギ薬局を利用した高齢患者のレセプトデータを解析し、認知症患者で特に問題となるPIMsを抽出・解析した臨床研究結果をまとめた。

第1章では、強力なTチャネル阻害活性を有するpimozideの構造展開研究を実施した。Tチャネル阻害活性は、Ca_v3.2またはCa_v3.1を発現させたHEK293細胞を用い、ホールセルパッチクランプ法により測定したTチャネル電流に対する抑制効果を指標に解析し、D₂受容体親和性はラット線条体粗膜画分を用いたラジオバインディングアッセイにより評価した。その結果、pimozideと同程度またはそれ以上のCa_v3.2チャネル阻害を保持し、D₂受容体親和性が1/10以下に低下したpimozide誘導体3a、3q、3sおよび4を見出した。これら化合物に共通する構造的特徴は、pimozideのベンゾイミダゾール骨格へのフェニルブチル基導入であり、これがD₂受容体への結合に対する立体障害となってD₂受容体親和性が低下したと推定される。また、pimozide誘導体3a、3sおよび4のD₃受容体に対する親和性はpimozideに比べて十分低いことを確認した。さらに、pimozideはラット頸静脈において5-HT_{2A}受容体を介する収縮反応を抑制したが、pimozide誘導体3sは効果を示さなかった。以上より、今回見出したpimozide誘導体は、pimozideと同等以上のTチャネル阻害活性を有するが、pimozideによって遮断されるドパミンD₂、D₃受容体や5-HT_{2A}受容体にはほとんど作用しないことが明らかとなった。

第2章では、第1章においてpimozideの構造展開により見出した新規Tチャネル阻害薬について、マウスにおける疼痛抑制作用を評価し、運動機能への影響、体内動態などについて検討を行った。H₂Sの供与体であるNa₂Sを足底内投与することで誘起されるCa_v3.2チャネル依存性アロディニアに対して、pimozide誘導体3a、3sおよび4はいずれも強い抑制効果を示した。一方、Na₂Sの結腸内投与により誘起されるCa_v3.2依存性結腸痛は、pimozideとpimozide誘導体3a、3sにより強く抑制されたが、誘導体4の抑制効果は部分的であっ

た。Pimozide 誘導体 3s は、野生型マウスにおいてオキサリプラチン誘発性末梢神経障害を抑制したが、Ca_v3.2 遺伝子欠損マウスでは同モデルの痛みは無効であった。一方、pimozide を腹腔内または側脳室内に投与すると線条体 D₂ 受容体遮断によるカタレプシーが認められたが、今回開発した pimozide 誘導体はカタレプシーを誘起しなかった。また、pimozide は、rota-rod 法で評価した協調運動機能を障害したが、新規 pimozide 誘導体はいずれも無影響であった。Pimozide 誘導体 3s のマウスにおける薬物動態を調べたところ、半減期は 2.42 時間で、pimozide とほぼ同じであった。以上より、第 1 章で見出した T チャネル阻害活性を有する新規 pimozide 誘導体 3a、3s および 4 は、Ca_v3.2 に依存した痛みを強く抑制する一方、D₂ 受容体遮断によって生じる運動機能障害を全く誘起しないことが判明し、難治性疼痛の治療薬として応用できる可能性が強く示唆された。

第 3 章では、全国のスギ薬局を利用した 333,869 人のレセプトデータを利用して、高齢の認知症患者に対する PIMs 処方の特徴を解析する後方視的コホート臨床研究を実施した。はじめに匿名化した患者を、認知症治療薬の処方の有無で、認知症群と非認知症群に分け、両群間で年齢、性別、在宅医療受給の有無の 3 要因について傾向スコアマッチングを行ったのち解析を行った。その結果、認知症治療薬を除く処方薬剤数と PIMs の処方数は、非認知症群よりも認知症群で有意に多いことが判明した。多変量ロジスティック解析によって、認知症群で処方数が有意に多い PIMs を分析したところ、認知症患者のみの PIMs に指定されている「抗精神病薬（スルピリドを除く）」に加えて、「H₂ ブロッカー」、「過活動膀胱治療薬」、「抗糖尿病薬」、「スルピリド」が検出された。高齢者には不適切とされる高用量 (>50 mg/day) のスルピリドを処方されている患者の割合は、認知症群と非認知症群で差はなかった。せん妄を誘発するリスクの高い H₂ ブロッカーの使用が認知症群で有意に増加している理由として、AChE 阻害作用を有する認知症治療薬の副作用である消化器症状や、多剤併用に伴う胃粘膜障害予防を目的とする処方カスケードが関与している可能性が考えられる。また、AChE 阻害作用を有する認知症治療薬は、排尿筋の緊張性を亢進させる可能性が考えられるので、抗ムスカリン作用を有する過活動膀胱治療薬の処方が認知症群で顕著に増加していた原因になっているのではないかと考えられ、ここでも認知症治療薬による処方カスケードが影響しているのではないかと考えられる。このことから、認知症の進行に伴い、認知症治療薬が AChE 阻害薬から NMDA 受容体阻害薬のメマンチンに変更される際に、薬剤師等が注意深く積極的に介入し、過活動膀胱治療薬の PIMs 処方の継続が必要か否かをチェックする必要があるのではないかとと思われる。糖尿病薬治療薬の処方が認知症群で増加していた原因は不明であるが、最近、糖尿病自体が認知症発症の危険因子である可能性が指摘されており、今回の解析結果にそれが反映された可能性も十分考えられる。今回の臨床研究により明らかになった「認知症患者で特に注意すべき PIMs 処方」は、地域の薬剤師が認知症患者の処方を適切に監査し処方中止・変更を医師に進言する上で極めて有用な情報であると考えられる。

以上、本論文の第 1、2 章では、難治性疼痛治療薬開発を目的とする新規 T チャネル阻害薬の創製研究の成果をまとめ、第 3 章では、地域医療に貢献する薬剤師が、認知症患者におけるポリファーマシーや PIMs 処方を軽減するための処方監査のスキル向上に役立つエビデンスを示した。今回、基礎研究と臨床研究を並行して実践したことで、両者の共通点と相違点がある程度理解することができた。これらの経験を踏まえて、将来的には、基礎研究と臨床研究を融合させ、医薬品の開発や適正使用の向上に寄与するより効率的な研究を実施したい。

論文審査結果の要旨

慢性疼痛は、患者の QOL を著しく低下させる他、高齢者ではサルコペニアや認知症のリスクを上昇させることもある。慢性疼痛の発症に関与する分子・細胞メカニズムは複雑で未解明な部分が多く、既存の治療薬が効かない場合も多い。このため、慢性疼痛に対する新たな治療法・治療薬の開発が望まれている。一方、超高齢社会の渦中にある日本では、認知症などの患者に対応する医療体制の充実も急務である。高齢者では、ポリファーマシー（多剤併用）や潜在的不適切処方（PIMs）の問題が起りやすく、特に、認知症を発症した高齢者ではこれらの問題がさらに深刻化する。日本老年医学会は「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」において高齢者の処方適正化スクリーニングツールとして、PIMs のリストを公表しているが、疾患ごと処方されやすい PIMs を解析した研究はほとんどない。以上を踏まえて、笠波嘉人氏の博士学位論文の前半では、強力な T チャネル阻害活性を持つことが知られている抗精神病薬 pimozone の構造展開研究により D₂ 受容体親和性を低下させた新規 T チャネル阻害薬を創製し、鎮痛薬としての有効性を証明した基礎研究の成果を報告し、後半では、全国展開している保険薬局チェーンのレセプトデータを解析し、認知症患者で特に問題となる PIMs を抽出・解析した臨床研究結果を述べている。

第 1～第 2 章では、pimozone の構造展開研究を行い、pimozone と同程度またはそれ以上の Ca_v3.2 チャネル阻害を保持し、D₂ 受容体親和性が 1/10 以下に低下した pimozone 誘導体 3a、3q、3s および 4 を見出している。これら化合物に共通する構造的特徴は、pimozone のベンゾイミダゾール骨格へのフェニルブチル基導入であり、これが D₂ 受容体への結合に対する立体障害となって D₂ 受容体親和性が低下したと考察している。また、これらの新規 pimozone 誘導体は、pimozone が作用する D₃ 受容体や 5-HT_{2A} 受容体に対する親和性をほとんど持たないことも確認している。続いて、pimozone の構造展開により見出された新規 T チャネル阻害薬が、H₂S の供与体である Na₂S を足底内あるいは結腸内に投与することで誘起される Ca_v3.2 チャネル依存性の体性痛や内臓痛を抑制することを証明している。また、新規 pimozone 誘導体 3s は、野生型マウスにおいてオキサリプラチン誘発性末梢神経障害を抑制したが、Ca_v3.2 遺伝子欠損マウスでは同モデルの痛みが無効であったことから、Ca_v3.2 が標的分子であるとの確証を得ている。一方、今回見出した新規 pimozone 誘導体は、D₂ 受容体遮断によって生じる運動機能障害を全く誘起しないことも確認し、難治性疼痛の治療薬として応用できるとの結論に至っている。

第 3 章では、全国のスギ薬局を利用した 333,869 人のレセプトデータを利用し、高齢の認知症患者に対する PIMs 処方の特徴を解析する後方視的コホート臨床研究を実施した結果について述べている。はじめに匿名化した患者を、認知症治療薬の処方の有無で、認知症群と非認知症群に分け、両群間で年齢、性別、在宅医療受給の有無の 3 要因について傾向スコアマッチングを行ったのち解析を行っている。その結果、認知症治療薬を除く処方薬剤数と PIMs の処方数は、非認知症群よりも認知症群で有意に多いこと証明している。また、多変量ロジスティック解析を行い、認知症患者では、PIMs 処方のうち、「抗精神病薬（スルピリドを除く）」に加えて、「H₂ ブロッカー」、「過活動膀胱治療薬」、「抗糖尿病薬」、「スルピリド」の処方が有意に多いことを見出している。せん妄を誘発するリスクの高い H₂ ブロッカーの使用が認知症群で有意に増加している理由として、AChE 阻害作用を有する認知症治療薬の副作用である消化器症状や、多剤併用に伴う胃粘膜障害予防を目的とする処方カスケードが関与している可能性を指摘しているほか、AChE 阻害作用を有する認知症治療薬

は、排尿筋の緊張性を亢進させる可能性が考えられるので、抗ムスカリン作用を有する過活動膀胱治療薬の処方が認知症群で顕著に増加していた原因になっているのではないかと推察し、ここでも認知症治療薬による処方カスケードが影響している可能性を指摘している。このことから、認知症の進行に伴い、認知症治療薬が AChE 阻害薬から NMDA 受容体阻害薬のメマンチンに変更される際に、薬剤師等が注意深く積極的に介入し、過活動膀胱治療薬の PIMs 処方の継続が必要か否かをチェックする必要があるのではないかと指摘している。糖尿病薬治療薬の処方が認知症群で増加していた理由について、最近、糖尿病自体が認知症発症の危険因子である可能性が指摘されており、今回の解析結果にそれが反映された可能性を挙げている。これらの臨床研究により明らかになった「認知症患者で特に注意すべき PIMs 処方」は、薬剤師が認知症患者の処方を監査し処方中止・変更を医師に進言する上で極めて有用な情報であり、薬剤師業務の質的向上にも寄与しうるものと評価できる。

以上、本博士論文では、難治性疼痛治療薬開発を目的とする新規 T チャネル阻害薬の創製に関する基礎研究の成果と、認知症患者における PIMs 処方の軽減に寄与する薬剤師のスキル向上に役立つエビデンスを示している。このように、本論文は、質の高い基礎・臨床研究の成果をまとめたもので、将来の難治性疼痛治療薬の開発と、高齢者医療に従事する薬剤師の処方監査の能力向上に寄与する重要な新知見が述べられており、博士学位論文として高く評価できるものと考えられる。

博士学位論文最終試験結果の報告書

2024年 2月 10日

審査委員	主査 大鳥 徹
	副主査 杉浦 麗子
	副主査 川畑 篤史
学位申請者氏名	笠波 嘉人
論文題目	Ca _v 3.2 T型 Ca ²⁺ チャネルを標的とする新規鎮痛薬の開発と保険薬局レセプトデータ解析による高齢認知症患者に特徴的な潜在的不適切処方 の同定に関する研究
<p>2024年2月10日公聴会終了後、最終試験を実施した。研究内容は博士の学位を授与する価値のあるものであり、発表は極めて明瞭で分かりやすく、質疑応答も適切であった。以上の理由によって、主査・副主査は合格とすることで意見が一致した。</p>	