

抑制された。

【考察】 今後、直接的な証明を必要とするが、これらの結果は、上記仮説を支持する。clodronate と etidronate は、骨吸収抑制作用と鎮痛効果の両方を有する新しいタイプの薬物であり、N-BPs に見られる様な副作用の無い安全な薬物として、骨粗鬆症の治療に有用と考えられる。

審査結果要旨

ビスホスホネート (BP) は代表的な骨吸収抑制薬であり、窒素を含む BPs (N-BPs) は、窒素のない BPs (non-N-BPs) よりも骨吸収抑制作用が強力である。しかし、N-BPs には炎症・壊死作用があり、non-N-BPs の etidronate と clodronate に炎症・壊死作用はない。これらの non-N-BPs は骨吸収抑制作用非依存性の鎮痛効果を持つ。また、clodronate と etidronate はリン酸トランスポーターファミリーの SLC20 と SLC34 の両方又は一方を抑制して、N-BPs の軟組織細胞への取り込みを阻害し、N-BPs の副作用を抑制することが報告されている。更に、痛みの伝達物質であるグルタミン酸と ATP の小胞への輸送は、SLC17 family が担っており、clodronate と etidronate は SLC17 も阻害することが分かっていた。そこで、本論文では clodronate と etidronate の鎮痛作用機序の解明を目的とした。

マウス足蹠にカプサイシンを注射し疼痛を惹起した。この侵害受容応答に対し、clodronate と etidronate は鎮痛効果を示し、この鎮痛効果は SLC20/34 の阻害薬である phosphonoformic acid (PFA) で抑制された。また、clodronate と etidronate の鎮痛効果は、一定量の N-methyl-D-aspartate (NMDA) および P2X 受容体作動薬の α , β -methylene ATP により抑制され、substance P は効果を示さなかった。更に、腹腔への酢酸注射によるライジング反応に対しても clodronate と etidronate は鎮痛効果を示し、PFA 静脈投与で両薬物による鎮痛効果が抑制された。従って、脊髄後角での一次知覚神経から二次知覚神経への神経伝達を non-N-BPs が修飾することを示唆し、PCR 法と免疫染色法でマウスの腰髄内に SLC20A1, SLC20A2, SLC34A1 が脊髄後角に発現していることも確認した。

これらの結果は、clodronate と etidronate が SLC20/34 を介して神経細胞内に入り、SLC17 を阻害し、グルタミン酸と ATP の両方または一方の減少をもたらし、鎮痛効果を示す可能性を示唆している。本研究では clodronate と etidronate の鎮痛作用機序を明らかにしており、疼痛を伴う骨粗鬆症に対する non-N-BPs 適用の薬理学的証左を提供した。従って、本論文は博士 (歯学) の学位論文として相応しいと判断する。