

(様式6-A) A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

光岡 俊成 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目

Assessment of NMDA receptor inhibition of phencyclidine analogues using a high-throughput drebrin immunocytochemical assay

(ハイスループットドレブリン免疫細胞染色法を使ったフェンシクリジン類のNMDA受容体阻害効果の評価)

Journal of Pharmacological and Toxicological Methods (in press)

Toshinari Mitsuoka, Kenji Hanamura, Noriko Koganezawa, Ruri Kikura-Hanajiri, Yuko Sekino, Tomoaki Shirao

論文の要旨及び判定理由

近年、乱用目的で使用される新精神活性物質（NPS）と呼ばれる物質のうち、NMDA受容体（NMDAR）に対して阻害効果を有するフェンシクリジン類が相次いで出現し、迅速な規制が行う必要があり、簡便で堅固なリスク評価法が求められている。グルタミン酸が誘導する樹状突起スパインからドレブリンが排出される現象は、NMDARの活性化を定量的に評価できる指標となるため、本研究では、樹状突起に沿ったドレブリンクラスターの線密度(LDDC, linear density of drebrin clusters along dendrites)をハイスループットで解析するプロトコル(Hanamura et al., 投稿中)を使ったハイスループットドレブリン免疫染色法を応用することで、フェンシクリジン類のNMDAR阻害作用を検討している。

その結果、ハイスループットドレブリン免疫染色法により、競合的阻害薬であるAPVの競合的な阻害作用を確認し、PCP、3-MeO-PCP、3-MeO-PCMoの用量依存的な阻害作用が認められたことを報告している。また、3-MeO-PCMoの阻害活性はPCPまたは3-MeO-PCPよりも低く、IC₅₀値は26.67 μ M(3-MeO-PCMo)、2.02 μ M(PCP)及び1.51 μ M(3-MeO-PCP)であり、IC₅₀から計算できるPCP、3-MeO-PCP及び3-MeO-PCMoの間の相対比は、K_i値から計算できる相対比と類似していた。

以上の結果から、ハイスループットドレブリン免疫染色法は、NMDAR阻害作用を有するPCPと類似の化学構造式を持つNPSの薬理的評価（毒性評価）が可能であり、また、この評価システムから得られるIC₅₀値からNMDAR結合親和性（K_i値）の算出が可能であることが示唆された。

本研究は、近年、社会的課題となっているフェンシクリジン類を簡便に堅固に検出できるリスク評価法としてハイスループットドレブリン免疫染色法の有用性を明らかにし、基礎医学の成果を社会的課題の解決につなげるレギュラトリーサイエンス研究としての価値が認められたことから、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

令和元年5月27日

審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 臨床薬理学分野担任	山本 康次郎	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 分子細胞生物学分野担任	石崎 泰樹	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 遺伝発達行動学分野担任	柳川 右千夫	印