



OKAYAMA
UNIVERSITY



久留米大学
KURUME UNIVERSITY



TOHOKU
UNIVERSITY

東北大学

TOHOKU UNIVERSITY



九州大学
KYUSHU UNIVERSITY

PRESS RELEASE

平成 29 年 7 月 18 日
岡 山 大 学
松 本 歯 科 大 学
久 留 米 大 学
東 北 大 学
九 州 大 学

骨粗鬆症治療薬クロドロン酸が慢性疼痛に効く！ 作用メカニズムを世界で初めて解明

岡山大学自然生命科学研究支援センターの加藤百合特任助教、宮地孝明准教授と大学院医歯薬学総合研究科、松本歯科大学、久留米大学、東北大学、九州大学、東京農業大学、味の素株式会社の共同研究グループは、骨粗鬆症治療薬クロドロン酸^{※1}が分泌小胞内に ATP^{※2} を運ぶ輸送体^{※3} (VNUT^{※4}) を阻害することで、神経因性疼痛（とうつう）や炎症性疼痛、さらには慢性炎症を改善できることを世界で初めて突き止めました。本研究成果は 7 月 18 日米国時間：正午、『米国科学アカデミー紀要 (PNAS)』電子版に掲載されます。

慢性疼痛の罹患者は世界の人口の 20-25% であると言われていたますが、副作用の少ない効果的な鎮痛薬は開発されていません。本研究成果により、輸送体を標的とした全く新しいタイプの鎮痛薬・抗炎症薬を提案することができました。また、クロドロン酸は欧米では既承認医薬品であるため、ヒトでの安全性も実証されています。ドラッグリポジショニング^{※5}により、開発期間の短縮・開発コストの軽減等が可能になり、より早く研究成果が社会還元できると期待されます。

< 背 景 >

慢性疼痛は軽微なものを含めると世界の人口の 20-25% もの罹患者がいます。その医療費は世界で年に 600 億ドルにものぼり、毎年 100 億ドルずつ増加すると試算されています。このうち、がん、糖尿病、HIV 等による神経性の障害が原因の神経因性疼痛や、がん、痛風、リウマチ等による末梢の炎症が原因となる炎症性疼痛は、耐え難い慢性疼痛です。これら疼痛管理は临床上重要な課題ですが、副作用の少ない、効果的な鎮痛薬はこれまでありませんでした。

骨粗鬆症治療薬の一つであるビスホスホネート製剤^{※6} は、世界中で利用されていますが、骨疾患の罹患者に対して、複数の鎮痛効果があることが臨床報告されていました。ピ

PRESS RELEASE

スホスホネート製剤は、第一世代から第三世代まで開発されており、第一世代は骨粗鬆症治療効果が弱いため、副作用も少ない医薬品です。第二、三世代は骨粗鬆症治療効果が強くなるため、副作用が問題になることがありました。東北大学のグループの先行研究結果も、副作用の少ない第一世代のビスホスホネート製剤に鎮痛効果があることを示していましたが、その作用メカニズムは長らく不明でした。

<研究手法と成果>

本研究グループは、疼痛を引き起こす神経伝達を遮断するために、神経伝達の起点となる伝達物質の分泌機構に着目（図1）。第一世代のビスホスホネート製剤が、この分泌に必須である小胞型神経伝達物質トランスポーターを阻害するか検証しました。その結果、第一世代のビスホスホネート製剤であるクロドロン酸が小胞型ヌクレオチドトランスポーター（VNUT）を、選択的かつ可逆的に、極めて低濃度で阻害し、神経細胞からのATP放出が遮断されることを突き止めました（図2）。本研究グループは以前、VNUTは塩素イオンにより輸送がアロステリック^{*7}に活性化され（スイッチオン）、脂質代謝物のケトン体によりオフされる分子スイッチを持っていることを明らかにしていました。今回、クロドロン酸はこのスイッチを選択的にオフすることで輸送活性を抑制していることが判明しました（図2）。

クロドロン酸は生理食塩水投与群と比較して、神経因性疼痛、炎症性疼痛モデルマウスに強力かつ可逆的な鎮痛効果を発揮しました。VNUT遺伝子欠損マウスは、これらの疼痛に対して痛みを感じにくくなっており、クロドロン酸による鎮痛効果は消失していました。これはクロドロン酸がVNUTを標的として鎮痛効果を発揮していることを示しています。興味深いことに、この鎮痛効果は、鎮痛薬として臨床利用される他の医薬品より有意に大きいものでした（図2）。特に、神経因性疼痛の第一選択薬であるプレガバリン^{*8}よりも有効であり、プレガバリンで問題となる眠気等の副作用はクロドロン酸投与群では観察されなかったことは特筆すべき点です。

また、研究グループは、慢性疼痛を引き起こす原因になる慢性炎症にも着目。クロドロン酸は免疫細胞からのATP分泌を遮断することで、炎症性疾患の原因となる炎症性サイトカイン^{*9}量が低減し、抗炎症効果を発揮することを見いだしました。VNUT遺伝子欠損マウスでも炎症が起きにくくなっており、このマウスではクロドロン酸の抗炎症効果は消失していました。クロドロン酸は抗炎症薬である非ステロイド性抗炎症薬（NSAID；商品名 ボルタレン）よりも強力であり、一般的なステロイド製剤（商品名：プレドニン）と同等の抗炎症効果を示しました。

以上の研究成果より、神経細胞や免疫細胞に取り込まれたクロドロン酸がVNUTを阻害し、ATP放出を選択的に遮断することにより、神経因性疼痛や炎症性疼痛、さらには



東北大学
TOHOKU UNIVERSITY



九州大学
KYUSHU UNIVERSITY

PRESS RELEASE

慢性炎症に対して治療効果を発揮することを明らかにしました。クロドロン酸は初めてのトランスポーター標的型の鎮痛薬・抗炎症薬になると期待されます。

<見込まれる成果>

本研究成果により、長年不明であったクロドロン酸の鎮痛効果の作用メカニズムを明らかにし、また、VNUTが慢性疼痛、慢性炎症の発症に重要な役割を担うことを明らかにしました。この治療効果は予想よりもはるかに大きいものであり、骨粗鬆症治療効果よりも低濃度で鎮痛・抗炎症効果を得ることができました。

クロドロン酸はすでに欧米で骨粗鬆症治療薬として承認されているため、ヒトに対する安全性は実証されています。薬効の適応拡大により既存医薬品を有効利用するドラッグリポジショニングを行うことで、開発期間の短縮や開発コストの低減等を可能にし、より早く研究成果が社会還元されると期待できます。

また、VNUT遺伝子破壊マウスは外見からも健康ですが、生活習慣病の要因である高血糖やインスリン感受性が改善されていることを以前に明らかにしました。そのため、クロドロン酸は糖尿病等、その他の疾患にも有効であると考えられます。糖尿病は高血糖やインスリン感受性の悪化だけでなく、炎症や神経因性疼痛も発症するため、クロドロン酸の有効性が期待できます。今後、さまざまな難治性疾患に関してクロドロン酸の治療効果を探索することで、さらなる研究の発展が期待されます。

<論文情報等>

論文名：Identification of a vesicular ATP release inhibitor for the treatment of neuropathic and inflammatory pain

掲載誌：*Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America*

著者：Yuri Kato, Miki Hiasa, Reiko Ichikawa, Nao Hasuzawa, Atsushi Kadowaki, Ken Iwatsuki, Kazuhiro Shima, Yasuo Endo, Yoshiro Kitahara, Tsuyoshi Inoue, Masatoshi Nomura, Hiroshi Omote, Yoshinori Moriyama, Takaaki Miyaji.

掲載日：2017年7月18日正午（アメリカ東部標準時間）

本研究成果は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の革新的先端研究開発支援事業（PRIME）「画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明」研究開発領域（研究開発総括：横山信治）における研究開発課題「プリン作動性化学伝達を制御する機能性脂質代謝物の同定とその分子メカニズムに基づく創薬基盤の構築」（研究開発代表者：宮地孝明）、文部科学省科学研究費補助金、公益財団法人アステラス病態代謝研究会研究助成等の研究助成を受け、実施しました。

PRESS RELEASE

<補足・用語説明>

※1 クロドロン酸（商品名：ボネフォス）

骨粗鬆症治療薬であるビスホスホネート製剤の一つ。P-C-P 骨格を持ち、側鎖に窒素を含まない第一世代に属する。2つの側鎖にはいずれも塩素原子が結合している。破骨細胞の骨吸収抑制作用により骨粗鬆症治療効果を発揮する。

※2 ATP

アデノシン三リン酸（Adenosine triphosphate）の略称。一般には、エネルギー源として知られているが、神経伝達物質としても作用する。ATP を伝達物質とするシグナル伝達をプリン作動性化学伝達と呼ぶ。

※3 輸送体（トランスポーター）

生体膜を貫通しているタンパク質のうち、物質の輸送を担うタンパク質の総称である。生体膜は脂質で構成されているため、水溶性物質が生体膜を通過するためには輸送体が必要である。

※4 VNUT

小房型ヌクレオチドトランスポーター（VNUT: Vesicular nucleotide transporter）の略称。分泌小胞の ATP 濃縮を司っており、プリン作動性化学伝達の必須因子の一つである。分泌小胞に充填された ATP は、さまざまな刺激によって開口放出され、プリン受容体に結合し、シグナルが伝達される。

※5 ドラッグリポジショニング

既承認薬から新たな薬効を見いだすこと。承認薬であるため、既にヒトに対する安全性や体内動態が実証されている。医薬品開発する場合は、初期試験を省略することができるため、開発期間の短縮や開発コストの低減等が期待できる。

※6 ビスホスホネート製剤

骨粗鬆症治療薬の一つ。P-C-P 骨格を持ち、側鎖に窒素を含まない第一世代、側鎖に窒素を含む第二世代と第三世代がある。高世代の薬剤の方が薬効が高いため、骨粗鬆症の治療に利用されている。

※7 アロステリック効果

タンパク質の基質結合部位と立体構造上異なる部位（アロステリック部位）に低分子の調節因子が結合してその活性が変化する現象。VNUT は塩素イオンによる正の協同性があるが、クロドロン酸はこれを阻害するアロステリック薬剤である。

※8 プレガバリン（商品名：リリカ）

神経因性疼痛の第一選択薬。Ca²⁺チャネルを阻害することで、強力な鎮痛効果を発揮するが、副作用に眠気、めまい等がある。

※9 炎症性サイトカイン

免疫細胞で産生され、炎症反応を促進させる。Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)、Interleukin-1 β (IL-1 β)、IL-6 等があり、過剰に産生され続けると、リウマチ等の炎症性疾患を発症する。

PRESS RELEASE

研究背景： プリン作動性化学伝達は慢性疼痛の創薬標的である

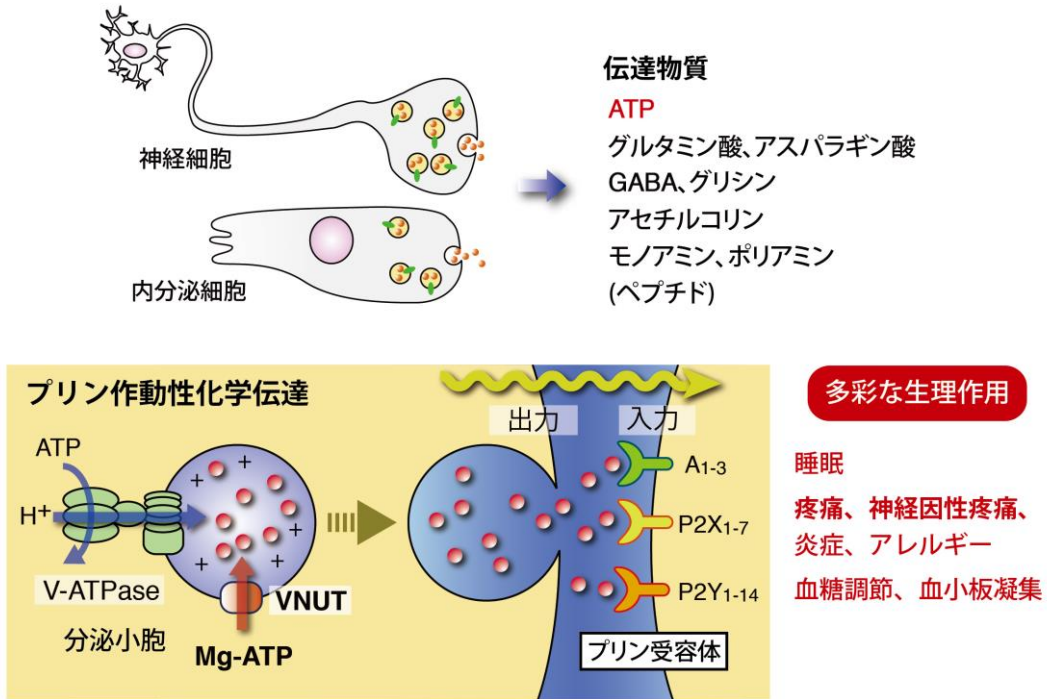


図1 プリン作動性化学伝達の創薬標的としての意義

研究成果： クロドロン酸はVNUTを標的として鎮痛効果を発揮する

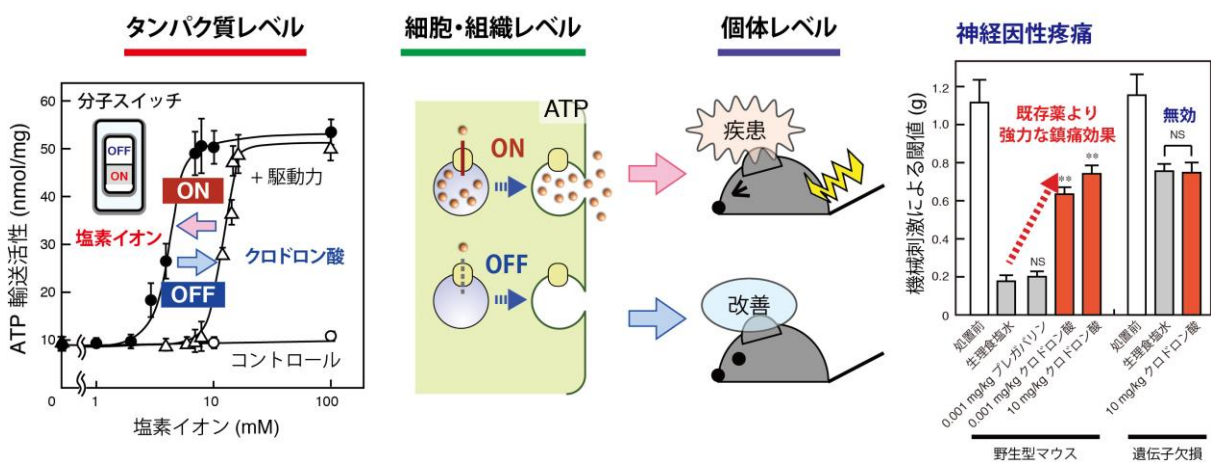


図2 クロドロン酸はVNUTを標的として鎮痛効果を発揮する



東北大学
TOHOKU UNIVERSITY



PRESS RELEASE

<お問い合わせ>

岡山大学 自然生命科学研究支援センター
准教授 宮地 孝明 (みやじ たかあき)

TEL : 086-251-7260

FAX : 086-251-7264

E-mail : miyaji-t@okayama-u.ac.jp