

平成21年 5月 8日現在

研究種目：	基盤研究(C)
研究期間：	2007～2008
課題番号：	19591823
研究課題名(和文)	アクロメリン酸A誘導体を用いた神経因性疼痛治療薬の開発
研究課題名(英文)	Analysis of acromelic acid analogues in neuropathic pain model
研究代表者	
	南 敏明 (Minami Toshiaki)
	大阪医科大学・医学部・教授
	研究者番号： 00257841

## 研究成果の概要：

毒茸ドクササコは、摂取後、四肢末端に灼熱痛と触覚刺激で惹起される烈しい痛み（アロディニア）が出現する。ドクササコの成分であるアクロメリン酸 A をマウス脊髄腔内に投与し触覚刺激を加えるとアロディニアが出現すること、長時間持続することを明らかにし、この動物モデルを用いて、神経因性疼痛に特異的に効果を示す化合物の検索を行った。その結果、脊髄腔内投与で、痛みの閾値を改善させる化合物を見出した。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
19年度	2,700,000	810,000	3,510,000
20年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

## 研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：アクロメリン酸、アロディニア、神経障害性疼痛、脊髄、疼痛モデル、疼痛治療学

## 1. 研究開始当初の背景

ドクササコ (Clitocybe acromelalga) は、毒茸で摂取すると 4～5 日後に四肢末端に灼熱痛と触覚刺激で惹起される烈しい痛み（アロディニア）が出現し、1ヶ月以上も持続する。神経が機械的に傷害されることやヘルペスウイルスによる感染以外では、ドクササ

コの摂取（食中毒）が唯一アロディニアを引き起こす。ドクササコの成分は、アクロメリン酸 A、アクロメリン酸 B 等からなる。申請者らは、このアクロメリン酸に注目し、アクロメリン酸 A およびアクロメリン酸 B をマウス脊髄腔内に投与し触覚刺激を加えるとアロディニアが出現すること、アクロメ

リン酸によるアロディニアは長時間持続すること、特にアクロメリン酸 A は  $10^{-15}$  g と非常に微量な用量でアロディニアを出現させることを明らかにした (Br J Pharmacol 142: 679-688, 2004.)。

## 2. 研究の目的

アクロメリン酸 A 誘発アロディニアに対して、アクロメリン酸 A 誘導体で拮抗作用を有する化合物を用いて、侵害性疼痛、炎症性疼痛、神経因性疼痛に対する効果を検討し、神経因性疼痛を特異的に抑制する化合物の探索を行う。

## 3. 研究の方法

申請者らが確立したマウス脊髄腔内アクロメリン酸 A 投与によるアロディニアモデルを指標にして、アクロメリン酸 A 誘導体 100 数化合物を用いてスクリーニングし、アクロメリン酸 A 誘発アロディニアに対する作動薬、拮抗薬を見出す。

アクロメリン酸 A 誘発アロディニアに対する拮抗薬を用いて、侵害性疼痛、炎症性疼痛、神経因性疼痛モデルに対する効果を検討し、神経因性疼痛を選択的に抑制するアクロメリン酸 A 誘導体を決定する。

## 4. 研究成果

アクロメリン酸 A 誘導体 100 数化合物を、マウスの脊髄腔内に投与し、単独ではアロディニアや痙攣を惹起しない化合物を選定した。次に、アクロメリン酸 A 誘発アロディニアに対して、前述の化合物の効果を検討し、用量依存性に抑制する 3 化合物を選定した。この 3 化合物を用いて、神経因性疼痛モデルに対する効果を検討し、脊髄腔内投与では痛覚閾値が改善することを確認した。

現在、神経因性疼痛の治療薬として用いられているガバペンチンと効果を比較すると、数

百倍強力であることを明らかにした。

今後は、経口投与で、神経因性疼痛モデルの閾値を改善するか検討する予定である。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

1) Takagi, K., Okuda-Ashitaka, E., Mabuchi, T., Katano, T., Onishi, T., Matsumura, S., Ohnaka, M., Kaneko, S., Abe, T., Hirata, T., Fujiwara, S., Minami, T., Ito, S. Involvement of stem cell factor and its receptor tyrosine kinase *c-kit* in pain regulation.

Neuroscience. 153: 1278-1288, 2008. (査読有)

2) 荘園雅子, 南 敏明, 伊藤誠二

アクロメリン酸と痛み

ペインクリニック 29: 351-364, 2008. (査読無)

3) Soen, M., Minami, T., Tatsumi, S., Mabuchi, T., Furuta, K., Maeda, M., Suzuki, M., Ito, S.

A synthetic kainoid, (2*S*, 3*R*, 4*R*)-3-carboxymethyl-4-(phenylthio) pyrrolidine-2-carboxylic acid (PSPA-1) serves as a novel anti-allodynic agent for neuropathic pain.

Eur. J. Pharmacol. 575: 75-81, 2007. (査読有)

4) 南 敏明, 芦高恵美子, 伊藤誠二

プロスタグランジンとノシセプチン

麻酔 56 増刊: S172-S178, 2007. (査読無)

5) Sethuraman, R., Krishnamoorthy, M.G., Lee, T-L., Liu, E.H.C., Chiang, S., Nishimura, W., Sakai, M., Minami, T., Tachibana, S.

Simultaneous analysis of D- and L-Serine in cerebrospinal fluid by use of HPLC. Clin. Chem. 53: 1489-1494, 2007. (査読有)

[学会発表] (計 12 件)

- 1) 金澤奨勝, 前田将秀, 伊藤誠二, 南 敏明, 鈴木正昭, 古田享史  
抗アロディニア作用を示す新規アクロメリン酸類縁体の創製  
日本化学会第 89 春季年会 2009 年 3 月 27 日～30 日 (船橋)
- 2) 南 敏明  
痛みの基礎と臨床  
第 38 回日本慢性疼痛学会 2009 年 2 月 28 日 (神戸)
- 3) Minami, T., Soen, M., Tatsumi, S., Mabuchi, T., Shirae, A., Furuta, K., Suzuki, M., Ito, S.  
A synthetic kainoid serves as a novel anti-allodynic agent for neuropathic pain.  
12<sup>th</sup> World Congress on Pain, 18<sup>th</sup> Aug 2008 (Glasgow)
- 4) 金澤将勝, 前田将秀, 伊藤誠二, 南 敏明, 古田享史, 鈴木正昭  
抗アロディニア作用を示すアクロメリン酸類縁体の創製  
日本化学会第 88 春季年会, 2008 年 3 月 26 日～30 日 (東京)
- 5) 陸 景珊, 片野泰代, 南 敏明, 裏出良博,  
伊藤誠二  
プロテオミクスによる帯状疱疹後神経痛患者の脳脊髄液の解析  
第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会 合同大会  
2007 年 12 月 13 日 (横浜)
- 6) 南 敏明

神経因性疼痛とアクロメリン酸  
分子イメージング研究プログラム  
神戸理化学研究所 2007 年 12 月 3 日 (神戸)

- 7) 南 敏明, 西村 渉, 酒井雅人  
帯状疱疹後神経痛に対するくも膜下局所麻酔薬およびステロイド注入療法  
第 44 回日本臨床生理学会総会 2007 年 11 月 22 日 (大阪)
- 8) 伊藤誠二, 南 敏明  
難治性疼痛の発症機構と診断・治療のバイオマーカーの探索  
第 44 回日本臨床生理学会総会 2007 年 11 月 22 日 (大阪)
- 9) Sethuraman, R., Krishnamoorthy, M.G., Lee, T-L., Liu, E.H.C., Chiang, S., Nishimura, W., Sakai, M., Minami, T., Tachibana, S.  
D-Serine and nitric oxide in cerebrospinal fluid of postherpetic neuralgia and chronic osteoarthritis patients.  
Tenth International Conference on the MECHANISMS and TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN, November 1-3, 2007 (Salt Lake)
- 10) 南 敏明, 芦高恵美子, 伊藤誠二  
プロスタグランジンとノシセプチン  
日本麻酔科学会第 54 回学術集会 2007 年 6 月 1 日 (札幌)
- 11) 荘園雅子, 南 敏明, 辰巳真一, 古田享史, 鈴木正昭, 伊藤誠二  
アクロメリン酸 A 誘導体は神経因性疼痛を抑制する  
日本麻酔科学会第 54 回学術集会 2007 年 5 月 31 日 (札幌)
- 12) 前田将秀, 古田享史, 平田洋子, 柴田翔子, 木内一壽, 南 敏明, 伊藤誠二, 鈴木正昭  
神経機能を制御する低分子化合物の創製  
日本ケミカルバイオロジー研究会第 2 回年

会 2007年5月9日～10日 (京都)

[図書] (計 1 件)

1) 南 敏明, 荘園雅子, 藤原俊介

第 2 章 慢性疼痛研究 -臨床との関連を中心-

1. 慢性疼痛研究

慢性疼痛の理解と医療連携

編: 宮崎東洋, 北出利勝

真興交易, 東京, 48-56, 2008.

[産業財産権]

○出願状況 (計 6 件)

1) 名称: 「神経因性疼痛を抑制するピロリジン類縁体及びその製造方法」

発明者: 鈴木正昭, 古田享史, 伊藤誠二, 南敏明

権利者: 岐阜大学, 関西医科大学, 大阪医科大学

種類: 特許権

番号: 12/308, 067

(国際出願番号: PCT/JP2007/060489)

出願年月日: 2007. 5. 23

国内外の別: 国外 (米国)

Title: Pyrrolidine analogue for preventing neuropathic pain and method production thereof

2) 名称: 「神経因性疼痛を抑制するピロリジン類縁体及びその製造方法」

発明者: 鈴木正昭, 古田享史, 伊藤誠二, 南敏明

権利者: 岐阜大学, 関西医科大学, 大阪医科大学

種類: 特許権

番号: 2008-520484

(国際出願番号: PCT/JP2007/060489)

出願年月日: 2007. 5. 23

国内外の別: 国内

3) 名称: 「神経因性疼痛を抑制するピロリジン類縁体及びその製造方法」

発明者: 鈴木正昭, 古田享史, 伊藤誠二, 南敏明

権利者: 岐阜大学, 関西医科大学, 大阪医科大学

大学

種類: 特許権

番号: 07743923. 0

(国際出願番号: PCT/JP2007/060489)

出願年月日: 2007. 5. 23

国内外の別: 国外 (欧州)

4) 名称: 「神経因性疼痛を抑制するピロリジン類縁体及びその製造方法」

発明者: 鈴木正昭, 古田享史, 伊藤誠二, 南敏明

権利者: 岐阜大学, 関西医科大学, 大阪医科大学

種類: 特許権

番号: 200780020803. 1

(国際出願番号: PCT/JP2007/060489)

出願年月日: 2007. 5. 23

国内外の別: 国外 (中国)

5) 名称: 「神経因性疼痛を抑制するピロリジン類縁体及びその製造方法」

発明者: 鈴木正昭, 古田享史, 伊藤誠二, 南敏明

権利者: 岐阜大学, 関西医科大学, 大阪医科大学

種類: 特許権

番号: 10-2008-7029482

(国際出願番号: PCT/JP2007/060489)

出願年月日: 2007. 5. 23

国内外の別: 国外 (韓国)

6) 名称: プロリン類縁体

発明者: 鈴木正昭, 古田享史, 伊藤誠二, 南敏明

権利者: 岐阜大学, 関西医科大学, 大阪医科大学

種類: 特許権

番号: 特願 2005-347711

出願年月日: 2006. 02. 16

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

南 敏明 (Minami Toshiaki)  
大阪医科大学・医学部・教授  
研究者番号：257841

(2) 研究分担者

土居 ゆみ (Doi Yumi)  
大阪医科大学・医学部・講師  
研究者番号：50368099

奥野 隆司 (Okuno Takashi)  
大阪医科大学・医学部・助教  
研究者番号：20445993

荘園 雅子 (Soen Masako)  
大阪医科大学・医学部・助教  
研究者番号：90445982