

平成22年 6月15日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2009

課題番号：20790075

研究課題名（和文）オピオイド系既存薬を凌駕する経口有効な新規アルカロイドの鎮痛作用と副作用解析

研究課題名（英文）Antinociceptive and side effects of novel oral active indole alkaloids

研究代表者

松本 健次郎（MATSUMOTO KENJIRO）

城西国際大学・薬学部・助手

研究者番号：10406770

研究成果の概要（和文）：本研究ではインドール骨格を基本骨格とする7-hydroxymitragynine(7-OHMG)関連化合物の鎮痛活性の評価、副作用の検討、作用機序解析を行った。我々の検討により、強力な鎮痛活性と低い副作用特性を合わせ持つMGM-9やモルヒネより約45倍強力な鎮痛活性を有する化合物MGM-16等が発見された。またMitragnine関連化合物について国内、米国、国際特許出願を行った。

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：オピオイド、インドールアルカロイド、モルヒネ、ミトラガイニン、痛み

1. 研究開始当初の背景

申請者はタイ王国等に自生する熱帯性植物である *Mitragyna speciosa* の葉の麻薬性作用に注目し研究を行ってきた。その葉に含有される7-hydroxymitragynineや新規化合物MGM-9はオピオイド受容体に作用しモルヒネを凌ぐ強力な鎮痛作用を発現し、さらに経口投与においても鎮痛活性を維持し、便秘等の副作用がモルヒネに比べ少ない化合物群であることを見出した。

2. 研究の目的

本研究ではインドール骨格を基本骨格

とする7-hydroxymitragynine関連化合物の生理的条件、慢性疼痛下における鎮痛活性の評価、副作用の検討、作用機序解析を行う。本研究プロジェクトは新規鎮痛薬の開発だけでなく、モルヒネをリード化合物とする薬物群の研究により進歩したオピオイド作用薬の作用機序に関して新たな知見を得ることを最終到達点として構想した。

3. 研究の方法

- 新規化合物のオピオイド活性のスクリーニング
- MGM-16の鎮痛作用と作用機序解析

(3) 7-hydroxymitragynine 関連化合物の神経障害性疼痛、炎症性疼痛モデルにおける活性評価

(4) 7-hydroxymitragynine 関連化合物の精神依存性、消化管運動抑制作用の検討

(5) 下部消化管におけるセロトニン受容体の分布

4. 研究成果

(1) 新規化合物のオピオイド活性のスクリーニング

7-hydroxymitragynin 関連新規化合物についてモルモット回腸摘出標本を用いた電気刺激方法によりスクリーニングを行った結果モルヒネより強力な化合物を発見した。特に MGM-16 はモルヒネより約 45 倍強力な活性を示した。

(2) MGM-16 の鎮痛作用と作用機序解析

In vitro で最強の活性を示した MGM-16 の in vivo マウス皮下、経口投与における鎮痛作用を検討した結果、MGM-16 はモルヒネより約 240 倍強力な鎮痛作用を示し、これまで検討した化合物の中で最も強力な活性を有することが明らかとなった。さらに経口投与においても強力な作用が維持された (図 1)。In vitro、in vivo の実験系による作用機序解析から MGM-16 のオピオイド活性は μ 、 δ 受容体を介したものであることが明らかとなった。

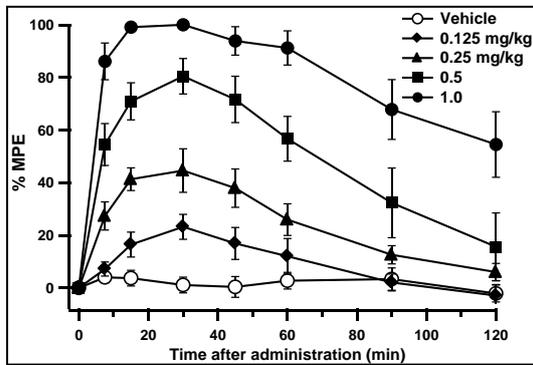


図 1 マウス経口投与における MGM-16 の鎮痛作用

(3) 7-hydroxymitragynine 関連化合物の神経障害性疼痛、炎症性疼痛モデルにおける活性評価

坐骨神経部分結紮により神経障害性疼痛モデル動物を作製し、検体の神経障害性疼痛に対する活性を熱刺激の paw flick テストと機械刺激の von Frey テストによって評価した。その結果 MGM-16 は熱性痛覚過敏、アロディニア (図 2) に対し有効性を示すことが示唆された。

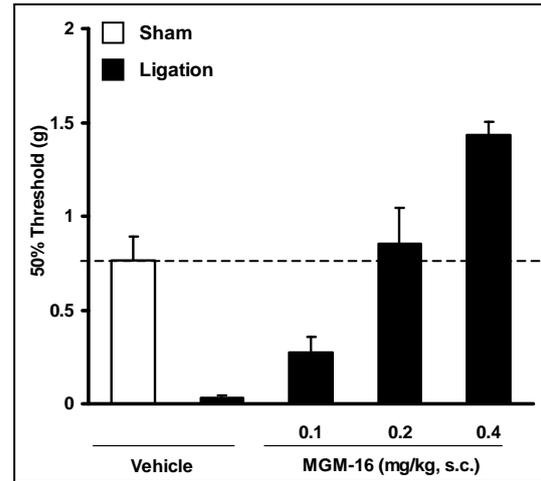


図 2 マウス神経障害性疼痛モデルにおける MGM-16 の作用

(4) MGM-16 の消化管運動抑制作用の検討

MGM-16 の便秘作用の評価を行うため、MGM-9 の消化管運動抑制作用について検討した結果、MGM-16 はモルヒネと比して便秘の発現頻度の低い化合物であることが示唆された。

精神依存性の評価を行うため 7-hydroxymitragynin、MGM-9 の反復投与における精神依存性の形成能を条件づけ場所嗜好性試験により検討した、MGM-9 はモルヒネ、7-hydroxymitragynin と比して精神依存の発現が少ないことが示唆された。

(5) 下部消化管におけるセロトニン受容体の分布

オピオイド系鎮痛薬によって引き起こされる便秘作用において、セロトニンやアセチルコリンの関与が示唆されている。本年度はセロトニンの分布について免疫組織学的検討を行った。その結果セロトニンは粘膜 (EC 細胞やマスト細胞) と筋間神経叢に多く分布することが明らかとなった。

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 7 件)

① 松本健次郎 他 11 名 MGM-9 [(E)-methyl 2-(3-ethyl-7a, 12a-(epoxyethoxy)-9-fluoro-1, 2, 3, 4, 6, 7, 12, 12b-octahydro-8-methoxyindolo[2, 3-a]quinolizin-2-yl)-3-methoxyacrylate], a derivative of the indole alkaloid mitragynine: a novel dual-acting μ - and κ -opioid agonist with potent antinociceptive and weak rewarding effects in mice.

Neuropharmacology, 2008, 54, 154-165 査読有

② 松本健次郎 他7名 Localization of TRPV1 and contractile effect of capsaicin in mouse large intestine: high abundance and sensitivity in rectum and distal colon American Journal of Physiology, Gastrointestinal and Liver Physiology, 2009, 54, G348-360 査読有

[学会発表] (計6件)

① 松本健次郎 Differences in localization of TRPV1 channels and contractile effect of capsaicin in mouse isolated

lower gastrointestinal tract: higher abundance and sensitivity of TRPV1 channels in rectum and distal colon than in transverse and proximal colon. Digestive Disease Week and the 109th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association Institute, 2008.5.21. San Diego, U.S.A.

② 松本健次郎 マウス下部消化管における TRPV1 発現神経と神経ペプチドとの局在に関する免疫組織学的検討 日本神経消化器病学会 2009.9.21. 仙台

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 件)

名称:

発明者: 高山廣光、北島満里子、堀江俊治、松本健次郎

権利者: 国立大学法人 千葉大学

学校法人 城西大学

種類: 特許

番号: PCT/JP2008/71689

出願年月日: 2008/11/28

国内外の別: 国内

○取得状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松本 健次郎 (MATSUMOTO KENJIRO)

城西国際大学・薬学部・助手

研究者番号: 10406770

(2) 研究分担者

なし ()

研究者番号:

(3) 連携研究者

なし ()

研究者番号: