

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 9 月 20 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06796

研究課題名（和文）独自開発新規 オピオイド受容体作動薬の疼痛緩和医療適用を目指した基盤研究

研究課題名（英文）Fundamental research for the application of a novel kappa opioid receptor agonist for medical treatment of pain relief

研究代表者

南雲 康行（Nagumo, Yasuyuki）

国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・主任研究員

研究者番号：00459661

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、合理的な設計により鎮静作用および薬物嫌悪性を分離した新規 オピオイド受容体（KOR）作動薬が、痛みに対して有効かつ安全であるかを解析した。本化合物は、がん性疼痛などの痛覚応答に対して鎮痛作用を示し、その鎮痛用量は鎮静作用ならびに薬物嫌悪作用を生じない用量帯であることを明らかにした。さらに、本化合物の慢性投与では、既存薬と比較して鎮痛耐性形成が弱い可能性や、モルヒネとの併用では鎮痛作用が増強する可能性が明らかになった。以上の結果は、今後KOR作動薬として初めて臨床適応可能な鎮痛薬の開発として、非臨床POC取得への基盤となる可能性が示される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臨床使用されるオピオイド鎮痛薬は、ほとんどが $\mu$ オピオイド受容体作動薬であり、吐き気や便秘、傾眠や呼吸抑制などの副作用の他、疼痛下ではほとんど問題とならないが、非疼痛下では強い依存性を示すことが問題となっている。特に、欧米では依存性が深刻な社会問題となっている。従って、本化合物の様な薬物依存性や嫌悪性といった精神作用を示さない新規のオピオイド化合物は、社会的薬物依存問題への歯止めになる可能性があり、さらに鎮痛薬としては、鎮静作用などの副作用に対する安全性が高い化合物として、医師の処方ならびに患者の服用を見込める可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated whether a novel kappa opioid receptor (KOR) agonist, rationally designed to distinguish between its analgesic dose and the dose that induces side effects (sedation and drug aversion), is both effective and safe for pain management. The compound demonstrated analgesic effects against hyperalgesia, including cancer pain, and within its analgesic dose range, it did not induce sedative or aversive effects. Furthermore, in chronic treatment study, the development of tolerance to present compound-induced analgesic effects was weaker than that of other KOR agonist and morphine. Additionally, it is found that the combination of present KOR agonist and mu-opioid agonist morphine has additive or synergic analgesic effects. These results indicate a potential basis for the acquisition of preclinical proof-of-concept as the first KOR agonist to develop a clinically applicable analgesic.

研究分野：緩和医療

キーワード：新規オピオイド鎮痛薬 オピオイド受容体作動薬 疼痛緩和

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

現在、痛みの治療で用いられるオピオイド鎮痛薬は、**mu** オピオイド受容体作動薬が主である。**mu** オピオイド受容体作動薬は、強い鎮痛作用を有する一方、服用後に生じる吐き気や便秘、傾眠および呼吸抑制といった代表的な副作用が問題となる。また、通常、疼痛患者ではほとんど問題とならないが、非疼痛時の服用では薬物依存性を示す。さらに、一部の慢性疼痛では、オピオイド鎮痛薬が奏功しないケースも認められたため、臨床では様々な慢性疼痛に有効で副作用の安全性が高い新しい鎮痛薬の開発が求められていた。**Kappa** オピオイド受容体作動薬は、**mu** オピオイド受容体作動薬と異なり、**mu** オピオイド受容体特有の依存性を示さない特徴から、これまでに数多くの **kappa** オピオイド受容体作動薬が新しいオピオイド鎮痛薬として開発されてきた。しかしながら、**kappa** オピオイド受容体作動薬は、鎮痛作用を示す投与用量へ増量すると、強い鎮静作用や薬物嫌悪作用を併発するため、多くの製薬企業が鎮痛薬としての **kappa** オピオイド受容体作動薬開発の戦略を中断した。申請者らは、現在の臨床において、唯一使用可能な **kappa** オピオイド受容体作動薬ナルフラフィンの開発者らと共に、**kappa** オピオイド受容体由来の副作用分離に成功した新規 **kappa** オピオイド受容体作動薬の創製に成功した。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、痛みの治療薬における **kappa** オピオイド受容体作動薬の薬理学的有用性と安全性を見出すことである。

### 3. 研究の方法

本課題では、ホルマリン処置による炎症性疼痛、坐骨神経結紮による神経障害性疼痛ならびに骨がん細胞移植によるがん性疼痛モデル動物を作製し、これらモデル動物における痛覚過敏反応に対する新規 **kappa** オピオイド受容体作動薬の効果を行動薬理的に評価した。また、慢性投与による鎮痛耐性ならびにモルヒネとの併用による薬理効果の変化も行動薬理的に解析した。さらに、本化合物が有する既存薬と比較した副作用の分離性の機序については、受容体発現細胞での分子生物学的検討を進めた。

### 4. 研究成果

ホルマリン誘発炎症性疼痛に対する新規 **kappa** オピオイド受容体作動薬の効果を検討したところ、新規 **kappa** オピオイド受容体作動薬投与群では、生理食塩水投与群と比較して、疼痛関連行動である **licking** 反応の有意な低下が認められた。さらに、本化合物は、モルヒネ抵抗性疼痛である神経障害性疼痛やがん性疼痛における痛覚過敏反応も有意に抑制した。また、これらの鎮痛用量は、**kappa** オピオイド受容体由来の重篤な鎮静作用や薬物嫌悪作用を示さない用量であることも明らかになった。次に、本化合物による慢性投与での鎮痛耐性について検討したところ、既存の **kappa** オピオイド受容体作動薬あるいは **mu** オピオイド受容体作動薬と異なり、本化合物は鎮痛耐性様の反応の形成が比較的弱い可能性が明らかになった。一方、モルヒネ鎮痛耐性に対する交差反応性についても検討したところ、仮性疼痛刺激に対するモルヒネ鎮痛耐性形成後に本化合物を処置しても、本化合物は対照群と同等の鎮痛効果を誘導した。このことから、新規 **kappa** オピオイド受容体作動薬である本化合物は、**mu** オピオイド受容体作動薬による鎮痛耐性形成時には、交差反応を示さない可能性が示唆された。また、本化合物とモルヒネを併用することによる仮性疼痛刺激に対する鎮痛作用を検討した。実験では、本化合物ならびにモルヒネを併用する配分比を等量あるいは幾つかの異なる配分比 (本化合物:モルヒネ=1:1、1:0.5、0.5:1) で検討したところ、併用時の鎮痛効果は、いずれの配分比においても本化合物およびモルヒネの単独処置よりも強い鎮痛効果、すなわち併用投与による相乗効果が得られる事も明らかになった。

また、本課題では、副作用分離性の機序についても解析を試みた。**G-protein** 共役型受容体 (**G-protein coupled receptor: GPCR**) は受容体複合体を形成し、**GPCR** 間の相互作用を示す可能性が示唆されている。本研究では、**kappa** オピオイド受容体は、オレキシン受容体と受容体複合体を形成する事が示唆されていることから、**HEK293** 細胞に **kappa** オピオイド受容体ならびにオレキシン受容体を発現する共発現細胞を構築し、**kappa** オピオイド受容体作動薬ならびにオレキシンがそれぞれ受容体刺激による **G** 蛋白刺激反応が認められる事を確認した。そこで、この共発現系細胞と、それぞれの **kappa** オピオイド受容体単独発現細胞間で、**kappa** オピオイド受容体刺激の反応差を検討したところ、両細胞間において、誘発されるシグナル伝達にほとんど差は認められなかった。そこで、**GPCR** 作動薬による副作用発現との相関性が強く指摘されている細胞内蛋白質 **beta** アレスチンの誘導性について検討したところ、本化合物は既存薬と比較して細胞内 **beta** アレスチン **1** あるいは **2** の誘導が弱く、さらに、こうした受容体刺激による細胞内 **beta** アレスチン **2** の挙動が蛍光イメージングでも弱い可能性を明らかにした。

以上の事から、本化合物は、**kappa** オピオイド受容体作動薬として初めて依存性や鎮静作用などの副作用を示さない安全性なオピオイド鎮痛薬として、臨床適応が可能である有望な開発

化合物となる可能性を示した。また、本化合物は、さらなる検討を要するものの、臨床で主流となっているモルヒネなどの **mu** オピオイド作動薬との併用が可能である可能性も示唆された。これらの結果は、今後、本化合物が非臨床 **POC** 取得のための重要な基盤となると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kato Koki, Yamamoto Naoshi, Ishikawa Yukiko, Irukayama-Tomobe Yoko, Tanimura Ryuji, Saitoh Tsuyoshi, Nagumo Yasuyuki, Kutsumura Noriki, Yanagisawa Masashi, Nagase Hiroshi	4. 巻 59
2. 論文標題 Effect of removal of the 14-hydroxy group on the affinity of the 4,5-epoxymorphinan derivatives for orexin and opioid receptors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 128527 ~ 128527
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bmcl.2022.128527	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 梶野景太、谷田誠浩、南雲康行、徳田明久、沓村憲樹、斉藤毅、長瀬博
2. 発表標題 ヘテロビシクロ[2.2.2]オクタン骨格を有する新規 オピオイド受容体作動薬の創製
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 斉藤毅、梶野景太、谷田誠浩、徳田明久、南雲康行、長瀬博
2. 発表標題 鎮静作用を分離した オピオイド受容体作動薬の創製
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 梶野景太、谷田誠浩、南雲康行、徳田明久、沓村憲樹、斉藤毅、長瀬博
2. 発表標題 立体配座規制に基づく新規 オピオイド受容体作動薬の創製
3. 学会等名 第17回GPCR研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 南雲康行、長瀬博、成田年
2. 発表標題 依存リスクを回避した新規オピオイド鎮痛薬開発の最新の知見
3. 学会等名 BPCNP4学会合同年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長瀬博、成田年
2. 発表標題 嫌悪性、鎮静作用を完全分離した強力鎮痛薬 YNT-1612 の研究開発～ 作動薬の嫌悪性に関するオレキシンの関与～
3. 学会等名 第 40 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------