

令和 2 年 5 月 26 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11105

研究課題名(和文) μ オピオイド受容体作動薬の分子薬理学的プロファイルを解明し臨床応用する

研究課題名(英文) Elucidation of molecular pharmacological profile of mu opioid receptor agonists, and clinical applications thereof

研究代表者

山崎 光章 (Yamazaki, Mitsuaki)

富山大学・学術研究部医学系・教授

研究者番号：70158145

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：フェンタニルおよびメサドンによる アレスチンリクルートメント増加作用は、ロペラミドおよびオキシコドンの併用によってそれぞれ増強した。一方、ヒドロモルフォンをフェンタニルと併用すると、フェンタニルによる アレスチンリクルートメント増加作用は著しく抑制された。各強オピオイドの便秘ならびに鎮痛強度をもとに副作用係数を算出し、各強オピオイドによるバイアス係数の相関解析を行なったところ、これらの係数間に有意な相関は認められなかった。TRV130の鎮痛、便秘、自発運動量および悪心・嘔吐作用について、モルヒネとの比較検討を行ったところ、2群間に大きな差異は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、オピオイド受容体作動薬の薬理学的プロファイルを検討した。この研究成果から、オピオイド製剤の適正使用の理解が深まり、オピオイド使用に関するアルゴリズムの確立に寄与できたものと思われる。そして、オピオイドの適正使用や効率的なオピオイドスイッチングに有用な情報を与える事が出来るものとする。

研究成果の概要(英文)：Increasing action of μ -arrestin recruitment with fentanyl and methadone was increased by combination of loperamide and oxycodone. On the other hand, μ -arrestin recruitment increasing action by fentanyl was remarkably decreased by hydromorphone together with fentanyl. After calculating the side effect coefficient based on constipation and painkilling strength of each strong opioid, and then analyzing the correlation of the bias coefficient by each strong opioid, no significant differences were observed between these coefficients. After performing comparison between morphine and TRV130 about painkilling, constipation, vomiting, nausea and spontaneous momentum, big differences were not recognized between two drugs.

研究分野：麻酔科学

キーワード： μ オピオイド受容体作動薬 TRV130 アレスチン 薬理学的プロファイル

1. 研究開始当初の背景

モルヒネやフェンタニルなどの μ 作動薬は、共通の μ オピオイド受容体を介して生理応答を示すが、個々の薬の間には鎮痛作用の強弱や副作用の発現など多様な違いが存在することが明らかとなっている。しかし、この薬理学的プロファイルの違いが生じる作用機序については、明らかにされていない。また、 μ 作動薬の相違を理解するために、サブタイプ分類(μ_1, μ_2 など)が使われてきたが、これまではこれらの遺伝子やタンパク質レベルでの同定が不可能なことから、薬理学的効果を十分に説明出来なかった。

近年、個々の μ 作動薬の多様な違いを理解するためには、リガンドの違いによってそれぞれ異なる細胞内シグナルを活性化する「ligand-biased efficacy」説が重要であると提唱されている。さらに、合成 μ 作動薬は、その化学構造が内因性リガンドである β -endorphinとは違い、結合部位であるオルソステリック部位のみならず、オルソステリックなシグナル活性の増強や指向性変化を担うアロステリック部位へも結合する可能性が考えられている。事実、申請者らのこれまでの研究では、 β -endorphin 遺伝子欠損マウスにおいて、モルヒネとフェンタニルの耐性形成能が異なっていた (Imai et al. Nihon Shinkei Seisin Yakugaku Zasshi, 26,183-192, 2006,) これより、アロステリック部位への結合様式や強度の違いにより、個々の μ 作動薬が示す薬理作用の強弱や副作用の発現の違いなどの多様な薬理学的プロファイルが生じると想定される。

モルヒネ、フェンタニル、オキシコドン、メサドンなどはいずれも μ オピオイド受容体に作用するが、各薬剤によりそれぞれ副作用発現が異なる。即ち、各種 μ 作動薬刺激に依存した μ オピオイド受容体のアロステリックな変化が誘起され、リガンド固有の細胞内情報伝達経路の活性化が引き起こされるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究の特色は、各種オピオイド受容体作動薬の**薬理学的プロファイル**を精査することである。

一般的に、麻酔科医は、麻酔、術後鎮痛や癌性疼痛対策に、数種類の μ オピオイド受容体作動薬(μ 作動薬)を用いるが、その際、その薬理学的特性を考慮して、薬物を使用しているわけではない。最新の研究から、鎮痛作用の強弱や副作用の発現といった薬理学的プロファイルの違いは、「ligand-biased efficacy」の差によって生み出されると考えられるようになってきた。本研究では、最初に、培養細胞を用い、各種オピオイド受容体作動薬の薬理学的プロファイルを精査し、 G_i (i :抑制的作用)タンパク質バイアス μ リガンドであるTRV130や μ 作動薬による μ 受容体を介した細胞内へ送る信号を増強する μ 受容体ポジティブアロステリックモジュレーター(PAM)を適用し、 μ オピオイド受容体のリガンド結合部位間の相互作用を解析する。

癌性疼痛治療では、 μ 作動薬による便秘、嘔気・嘔吐、呼吸抑制などにより必要量を投薬できない場合があり、オピオイドスイッチングが適用される。しかし、オピオイドスイッチングは、経験に基づいて行われており、その根拠は明らかではない。今回の結果を基にして、鎮痛効果の評価や副作用軽減、さらに適正使用や効率的なオピオイドスイッチングに関する情報を提供する。

3. 研究の方法

1) 培養細胞を用いて、 μ 作動薬処置による μ オピオイド受容体の細胞内陥入などを明らかにし、鎮痛作用の強弱や鎮痛耐性の発現などに関する情報を提供する。即ち、培養細胞を用いて、cAMPの測定やinternalizationの測定(β -アレステチンの膜移行の測定)そ

して TRV130 や PAM との併用を行って、作用機序解明を行う。

2) これまで申請者が用いてきた動物モデル（神経障害性および癌性疼痛モデル）を用いて、鎮痛効果、便秘等副作用の評価や機能解析などにより、薬剤の効果を評価する。

特に、TRV130 や PAM を使用し、リガンドが受容体に結合した場合の細胞内への直接効果である「Agonist activity」や Gi タンパク質依存性か非依存性かを判断する指標である「Bias factor」を計測する。これにより、薬物の鎮痛、便秘、自発運動量および悪心・嘔吐作用などの副作用、そして相乗効果について検討する。さらに、 μ 作動薬の併用投与による効果をプロファイルし、理想的な μ 作動薬探究の基本的な情報を得る。

4 . 研究成果

個々の μ オピオイド受容体作動薬を比較したところ、 μ オピオイド受容体の活性化により引き起こされる細胞内シグナル伝達のうち、cAMP (G タンパク質依存的シグナル) と β -arrestin (G タンパク質非依存的シグナル) をそれぞれ介するバイアス比が異なることが明らかになった。

そこで、各種 μ オピオイド受容体リガンドを併用した際の細胞内シグナル伝達機構への相互作用に関して検討を試みた。まず、内因性 μ オピオイドリガンドである β -エンドルフィン、細胞内 cAMP レベルの低下のみならず、著明な β -arrestin の μ オピオイド受容体への膜移行を引き起こすことを確認した。このような条件下、モルヒネおよびヒドロモルフォンと β -エンドルフィンとの相互作用について検討を行ったところ、 β -エンドルフィンにより誘発される β -arrestin の μ オピオイド受容体への膜移行は、モルヒネおよびヒドロモルフォン存在下において著しい減弱が認められた。

次に β アレスチンバイアス μ リガンドであるフェンタニルの β アレスチンリクルートメント増加作用に対する末梢性 μ アゴニストであるロペラミドの効果、ならびにメサドンの β アレスチンリクルートメント増加作用に対する β アレスチンリクルートメント部分作動薬であるオキシコドンの効果を検討した。フェンタニルおよびメサドンによる β アレスチンリクルートメント増加作用は、ロペラミドおよびオキシコドンの併用によってそれぞれ増強した。一方、 β アレスチンリクルートメント増加作用をほとんど示さないヒドロモルフォンをフェンタニルと併用すると、G タンパクバイアス μ リガンドである TRV130 と同様に、フェンタニルによる β アレスチンリクルートメント増加作用は著しく抑制された。

さらに、先行研究や初年度の成果に基づき、各強オピオイドの便秘ならびに鎮痛強度をもとに副作用係数を算出し、各強オピオイドによるバイアス係数の相関解析を行なったところ、これらの係数間に有意な相関は認められなかった。また、TRV130 の鎮痛、便秘、自発運動量および悪心・嘔吐作用について、モルヒネとの比較検討を行ったところ、2 群間に大きな差異は認められなかった。さらには、場所嗜好性試験 (CPP 法) や弁別刺激法に従い、TRV130 とモルヒネの精神依存形成能や摂取感覚効果の比較検討を行ったところ、両群において同程度であった。

なお、数種強オピオイドの網羅的な行動解析の比較検討については、年度末の実験環境の制限によって、完結するには至らなかった。しかし、TRV130 の精神依存形成能ならびに摂取感覚効果の解析は今後のオピオイドの再分類化の必要性や、強オピオイドの併用の有用性を議論する際に重要な所見になりうると確信したために、今後も継続した解析を進めようと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 竹村佳記, 青木優太, 伊東久勝, 堀川英世, 服部瑞樹, 山崎光章	4. 巻 26
2. 論文標題 ペンタゾシンおよびブプレノルフィン注射薬連用による偽依存から, フェンタニル貼付薬へのオピオイドスイッチングとミルタザピン内服薬併用により自宅退院に至った症例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本ペインクリニック学会誌	6. 最初と最後の頁 48-52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -
1. 著者名 伊東久勝, 山崎光章	4. 巻 37
2. 論文標題 医原性末梢性神経障害	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Neurosci	6. 最初と最後の頁 1364-1366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -
1. 著者名 伊東久勝, 服部瑞樹, 堀川英世, 竹村佳記, 山崎光章	4. 巻 25
2. 論文標題 遷延性術後痛の対策	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本ペインクリニック学会誌	6. 最初と最後の頁 231-237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -
1. 著者名 Mori T, Kuzumaki N, Arima T, Narita M, Tateishi R, Kondo T, Hamada Y, Kuwata H, Kawata M, Yamazaki M, Sugita K, Matsuzawa A, Baba K, Yamauchi T, Higashiyama K, Nonaka M, Miyano K, Uezono Y, Narita M.	4. 巻 13
2. 論文標題 Usefulness for the combination of G protein- and b-arrestin-biased ligands of k-opioid receptors: Prevention of antinociceptive tolerance	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular Pain	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1744806917740030.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 竹村佳記, 成田 年, 山崎光章
2. 発表標題 痛みのテーラーメイド医療の実現を目指す:患者個別の“痛み関連シグナル”の多次元解析
3. 学会等名 第41回日本疼痛学会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹村佳記, 伊東久勝, 堀川英世, 服部瑞樹, 山崎光章
2. 発表標題 術後遷延痛への挑戦:周術期における外科医とのスムーズな連携を目指して
3. 学会等名 第 48 回日本慢性疼痛学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹村佳記, 服部瑞樹, 堀川英世, 山崎光章
2. 発表標題 フェンタニル貼付剤 0.5 mg を用いて脱したオピオイド離脱症候群の一 例
3. 学会等名 東海・北陸ペインクリニック学会第 26 回北陸地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹村佳記, 堀川英世, 梶浦新也, 高木昭佳, 近岡伸悟, 深井咲衣, 林 直美, 土地園美, 屋木佑大, 林 龍二, 山崎光章
2. 発表標題 メサドンへのオピオイドスイッチングの際に硬膜外神経ブロックを効果的に用いた 2 症例;硬膜外神経ブ ロックの新たな役割
3. 学会等名 第 13 回日本緩和医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎光章
2. 発表標題 遷延性術後痛
3. 学会等名 第8回北陸麻酔研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀川英世，竹村佳記，服部瑞樹，伊東久勝，大石美緒子，山崎光章
2. 発表標題 高用量オピオイドからのスイッチングに持続硬膜外ブロックを併用しメサドンの適正投与量を決定した一例
3. 学会等名 東海・北陸ペインクリニック学会第24回北陸地方会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 千田彬夫，川上正晃，堀川英世，山崎光章
2. 発表標題 周術期疼痛管理を行った大量オピオイド製剤使用中の患者の一例
3. 学会等名 日本麻酔科学会東海・北陸支部第15回学術集会
4. 発表年 2017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
研究分担者	成田 年 (Narita Minoru) (40318613)	星薬科大学・薬学部・教授 (32676)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	芝崎 真裕 (Shibasaki Masahiro) (80412162)	星薬科大学・薬学部・講師 (32676)	
連携研究者	伊東 久勝 (Ito Hisakatu) (60736388)	富山大学・附属病院・助教 (13201)	
連携研究者	竹村 佳記 (Takemura Yosinori) (70624922)	富山大学・学術研究部医学系・助教 (13201)	