



ペプチドによる神経障害性疼痛治療薬の開発

神経障害性疼痛

神経障害性疼痛は、糖尿病、癌、脊髄損傷などの体性感覚神経系の病変や疾患によって引き起こされる。末梢神経終末からの刺激が無くても、神経応答の過敏性が発現し、痛覚過敏、本来痛みと感じない「触る」などの刺激が痛みとなるアロディニア、自発痛が見られる。日本での神経障害性疼痛保有率は6.4% (600 万人)である (小川節郎ら, 臨整外2012)。非ステロイド性抗炎症薬やモルヒネなどの麻薬性鎮痛薬でも著効しない難治性の慢性疼痛である。

神経ペプチド・ノシスタチンによる神経障害性疼痛の抑制

1. 経口投与で鎮痛効果をもつノシスタチン由来ペプチド

17アミノ酸残基からなるノシスタチン(NST)は、髄腔内投与によりアロディニアを抑制する(Okuda-Ashitaka et al., Nature1998, 特許1997, 2000)。NSTは、経口投与ではアロディニアを抑制しなかった。

NST構造を改変により、経口投与で鎮痛効果を有するペプチドを開発している。

①NST由来の6アミノ酸残基ペプチドが、経口投与により糖尿病神経障害性疼痛を抑制した。

②NST由来の6アミノ酸残基ペプチドの活性部位を同定した。

	NST (bovine)	N/OFG
Bovine	KRMPRVRSLSFQRQ-----KRTEPGLEEVGEIEQKQLQ	KRFGGFTGARKSARKLANQ KR
Human	RR*****E*-----EEP**M**A**M*****	KR*****KR
Mouse	KR*****V*VRDAEPGADAEPGADA**ADDAE*V*****	KR*****KR
Rat	KR*****VV*ARDAEPEA-----DA**VAD*AD*V*****	KR*****KR

NST (human, mouse, rat)

図1 ノシスタチン(NST)のアミノ酸配列

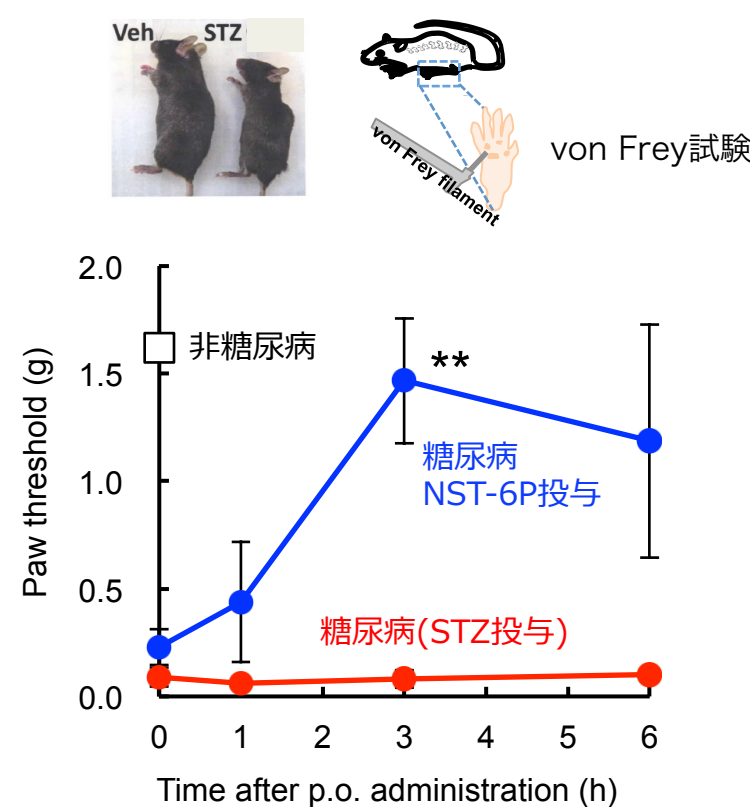


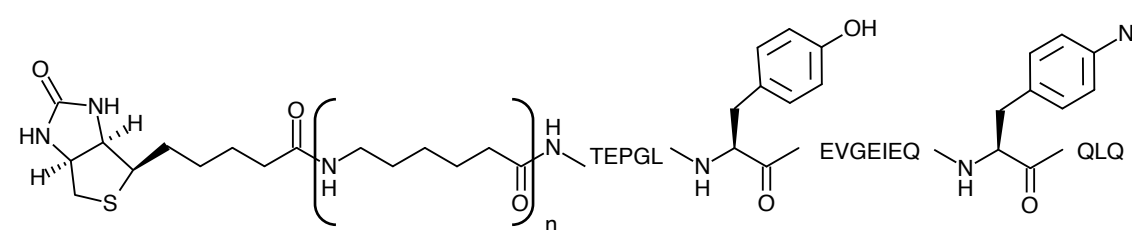
図2 ストレプトゾトシン(STZ)投与による糖尿病モデルマウスノシスタチン由来6アミノ酸残基ペプチド(NST-6P), NST-6P誘導体の経口投与による疼痛抑制

2. ノシスタチンのフォトアフィニティーリガンド

NST受容体の同定のために、ノシスタチンのフォトアフィニティーリガンドを開発している (日本新薬株式会社より供与)。

①Biotin-(AC₅)₂-[Y⁶,azF¹⁴]-bNST はアビジンと高親和性ビオチンと光反应用アジド基をもつ。

②Biotin-(AC₅)₂-[Y⁶,azF¹⁴]-bNST は、アロディニア抑制、脊髄灰白質への結合、58kDaと64kDaタンパク質への結合を示した。



n=0, Biotin-[Y⁶,azF¹⁴]-bNST; n=1, Biotin-AC₅-[Y⁶,azF¹⁴]-bNST; n=2, Biotin-(AC₅)₂-[Y⁶,azF¹⁴]-bNST

図3 ノシスタチンフォトアフィニティーリガンド

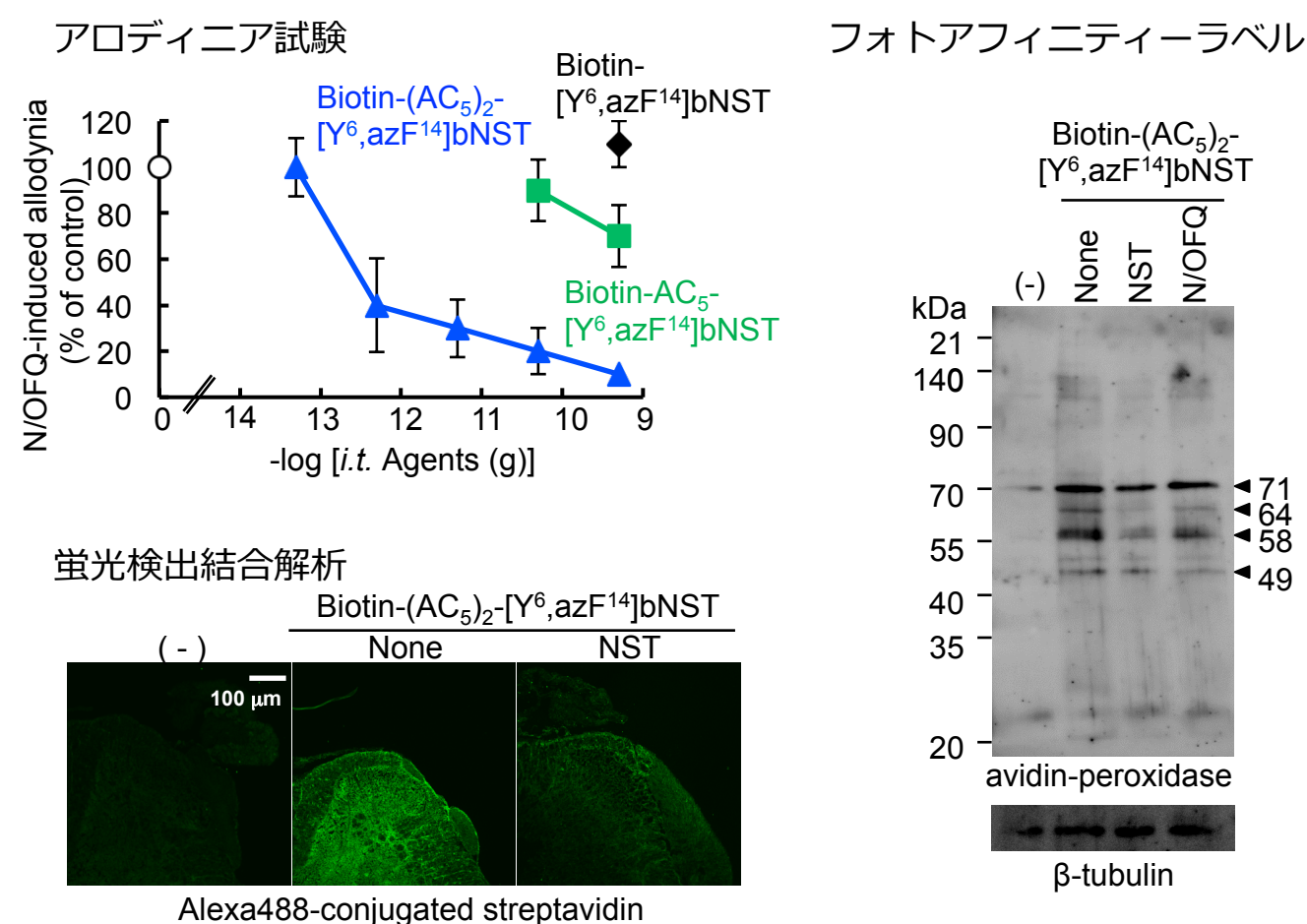


図4 Biotin-(AC₅)₂-[Y⁶,azF¹⁴]-bNST によるアロディニア抑制、脊髄後角への結合、NST特異的結合タンパク質の同定

経口投与可能なペプチド医薬品

ノシスタチン由来ペプチドが、経口投与により神経障害性疼痛に対し鎮痛作用を示す。

①経口投与により鎮痛効果をもつペプチド

②化学合成可能なアミノ酸残基数のペプチド

③神経障害性疼痛の治療薬の開発・鎮痛活性ペプチド含有食品の探索に活用