

小分子ペプチドによる神経障害性疼痛治療薬の開発

1. 概要

糖尿病や癌などに伴う神経障害性疼痛はモルヒネでも著効しない難治性の慢性疼痛である。17個のアミノ酸残基からなるペプチド・ノシスタチン(NST)は、髄腔内投与により神経障害性疼痛に見られる触れることが痛みとなるアロディニアを抑制する(Nature1998, 特許1997, 2000)。NST由来の低分子ペプチドが経口投与により糖尿病に伴う神経障害性疼痛に対し鎮痛効果を示すことを見出した。完全化学合成可能なアミノ酸残基数であり、経口投与により中枢機能を制御するペプチドとして、新規の神経障害性疼痛の治療薬の開発につながる。また、NST受容体同定のための、NSTフォトアフィニティーリガンドを開発した。

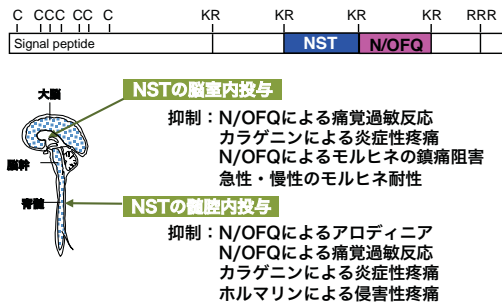


図1 痛みにおけるノシスタチンの作用
NST,ノシスタチン; N/OFQ, ノシセプチン/オーファンFQ

2. ノシスタチン由来ペプチドの経口投与による糖尿病性神経障害疼痛の抑制

	NST (bovine)	N/OFQ
Bovine	KRMPRVRSLSFORQ-----KRTEPGLLEEVGEEIQKQLQ	KRFGGFTGARKSARKLANQKR
Human	RR*****E-----EEP**M**A**M*****	KR*****KR
Mouse	KR*****V*VRDAEPGADAEFGADA**ADDAE*V*****	KR*****KR
Rat	KR*****VV*ARDAEPEA-----DA**VAD*AD*V*****	KR*****KR

NST (human, mouse, rat)

図2 ノシスタチンのアミノ酸配列

糖尿病モデルマウス

ストレプトゾトシン (STZ, 200 mg/kg) 腹腔内投与

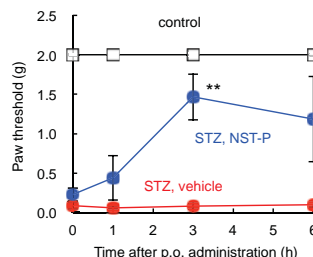
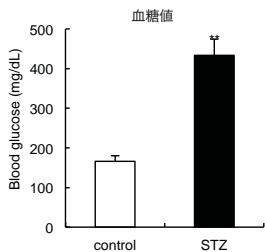
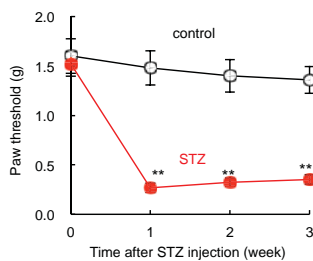
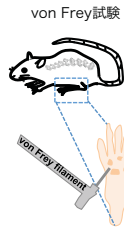
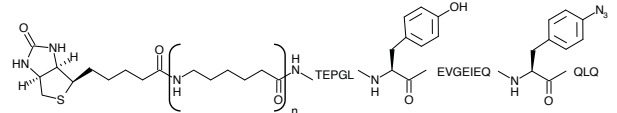


図3 糖尿病マウスの疼痛閾値低下と NST由来ペプチドの経口投与の効果

3. ノシスタチン受容体同定のためのフォトアフィニティーリガンドの開発



n=0, Biotin-[Y⁶,azF¹⁴]bNST; n=1, Biotin-(AC₂)₂-[Y⁶,azF¹⁴]bNST; n=2, Biotin-(AC₂)₂-[Y⁶,azF¹⁴]bNST

図4 ノシスタチンフォトアフィニティーリガンド (日本新薬株式会社より供与)

アロディニア試験

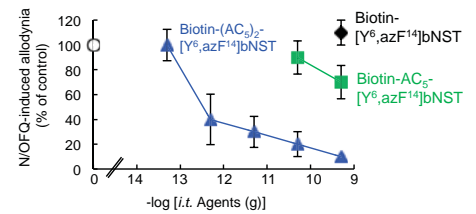
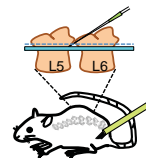


図5 ノシスタチンフォトアフィニティーリガンドによるアロディニア抑制

蛍光検出結合解析

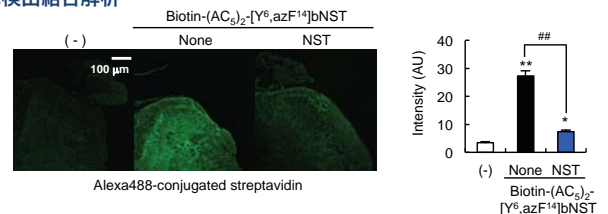


図6 Biotin-(AC₂)₂-[Y⁶, azF¹⁴]bNSTの脊髄後角への結合

フォトアフィニティーラベル

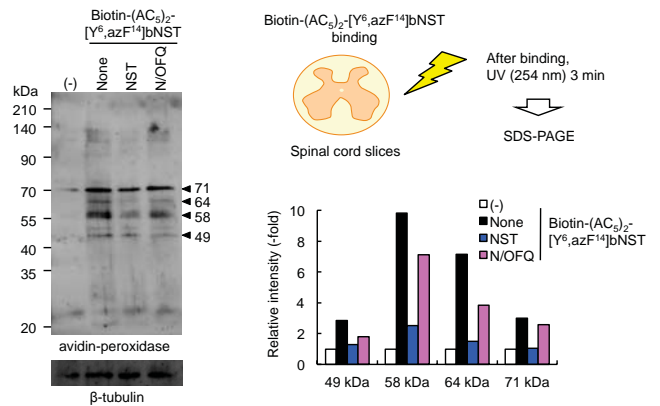


図7 脊髄におけるBiotin-(AC₂)₂-[Y⁶, azF¹⁴]bNST結合タンパク質

4. まとめ

1. NST-6Pは、経口投与により糖尿病性神経障害疼痛を抑制した。
2. NSTフォトアフィニティーラベルにより、58 kDaと64kDaのNST結合タンパク質が見られた。

想定される活用例

- ・新規の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