

第 143 回日本薬理学会関東部会
シンポジウム 1：慢性疼痛治療薬の創薬

抄録集



巻頭言

本シンポジウムの「ねらい」

川真田 樹人

信州大学医学部麻酔蘇生学教室

厚労省は慢性痛に対する治療薬・法の開発を推奨し、欧米もオピオイド乱用から非オピオイド性鎮痛薬の創薬を推進している。新規鎮痛薬の開発には、基礎・臨床医学、大学・国立研究機関・製薬会社などの情報共有が不可欠である。そこで本シンポジウムでは、第一線の研究者や痛みの情動面を研究している臨床医の方々のご発表をいただき、慢性疼痛と鎮痛薬の創薬についての新たな視点を共有できれば幸甚である。

演題 1 :

アカデミアおよび企業発のシーズをどのように育てていくか？ ～創薬開発遂行に必須の「双方向性適性マッチング」

上園保仁^{1,2,3}

1. 東京慈恵医科大学 医学部 疼痛制御研究講座
2. 国立がん研究センター 東病院 支持・緩和研究開発支援室
3. 国立がん研究センター 先端医療開発センター 支持療法プロジェクト

創薬開発は3万の候補から1つが上市される、というくらいの狭き道である。私たちは支持緩和療法に特化して、がん患者の生活の質 (Quality of Life) を向上させる薬剤の開発を行ってきている。今苦しんでいる患者さんには今使える薬を利用すること (ドラッグリポジショニング)、明日の患者さんのためには新規薬物の開発が重要である。

本年度設立の疼痛制御研究講座は産学連携講座として、複数の企業との共同研究を中心に進めている。各企業のニーズを捉えた上で双方にメリットとなる研究をいかに進めるかが鍵となるため、その点に注力し活動を行っている。

また本年度国立がん研究センター東病院に設立された支持・緩和研究開発支援室では、企業から支持・緩和療法に特化した新薬開発相談を受け、さまざまなレベルでの創薬開発研究支援を行っている。今回は支持療法に特化した臨床研究開発の進め方を紹介する。

演題 2 :

選択的 Nav1.7 阻害薬の研究開発 –DS-1971a の非臨床プロファイル–

北野 裕¹、篠塚 剛²

第一三共株式会社 研究開発本部 スペシャルティ第一研究所¹、研究開発企画部²

電位依存性ナトリウムチャンネル 1.7 (Nav1.7) は主として末梢神経系に発現し、痛覚シグナルの発生と伝導に重要な役割を演じている。2000 年代半ばから、Nav1.7 機能亢進型変異による疼痛性疾患（遺伝性肢端紅痛症、発作性激痛症など）ならびに Nav1.7 欠損による先天性無痛症が相次いで報告された。以降、Nav1.7 は鎮痛薬の標的分子として大きな注目を集め、その選択的な阻害薬は夢の新規鎮痛薬として期待されている。これまでに多くの製薬企業、バイオベンチャー、アカデミアが選択的 Nav1.7 阻害薬の研究開発を精力的に行ってきたが、医薬品として開発に成功した事例は未だ見当たらない。

本シンポジウムでは、第一三共株式会社にて見出された新規の選択的 Nav1.7 阻害薬 DS-1971a の非臨床プロファイルを紹介するとともに、他社開発動向も踏まえ、Nav1.7 阻害薬の鎮痛薬としての可能性について考察する。

演題 3 :

HCN チャンネル阻害薬による神経障害性疼痛の治療法

富田（沼賀）拓郎¹、川真田樹人²、山田充彦¹

信州大学医学部分子薬理学教室¹、信州大学医学部麻酔蘇生学教室²

神経障害性疼痛（NP）は体性感覚神経の損傷で自発痛・痛覚過敏・アロディニアを生ずる難治性疼痛である。近年プレガバリン、ミロガバリンが利用できるようになったが、NPの原因・病態は雑多であり、異なる作用機序を有する薬のラインナップを用意することが理想的である。我々は、疼痛回路の過分極活性化環状ヌクレオチド依存性（HCN）チャンネルがNPに関与するとの種々の報告や、心臓洞房結節のHCNチャンネルを抑制し頻脈を抑制するイバブラジンの確立したヒトでの安全性から、ラットのNPモデルを用いてその効果を検討した。このモデルでは、後根神経節のA β 細胞で細胞内cAMP濃度上昇によりHCNチャンネル電流が増強していた。イバブラジンはこの電流を濃度依存性に抑制し、ラットの機械的・温熱的痛過敏を有意に抑制した。イバブラジンは、本邦でも臨床応用されているので、NP治療薬としての応用も期待される。

演題 4 :

精神科医からみた慢性疼痛治療薬の意味とは？－創薬のヒントを目指して－

西原真理

愛知医科大学医学部 学際的痛みセンター

痛みに対する薬物療法はこの 10 年間で大きく様変わりし様々な選択肢が増えてきた。それに伴い、薬の使い分けは薬理学的作用の違いをベースに痛みの分類に結びつけて考えられるようになってきた。しかし、痛みの分類の中でも侵害受容性や神経障害性疼痛の理解は進んだと言えるが、もう一つの慢性疼痛の軸である「心理社会的要因により修飾された痛み」については考え方が整理されたとは言い難い。これからの慢性疼痛治療薬が目指すべきは、この領域ではないかと思われる。例えば、痛みの情動面をターゲットにした薬はどうだろうか？残念ながら単に抗不安薬で不安を軽減すれば痛みが和らぐわけではない。またうつ病に伴う痛みに対してはある程度抗うつ薬の作用が期待できるものの、身体症状症（以前の身体表現性障害）に対する薬物療法にはこれぞというものは無いのが現状である。筆者はこの辺りに新しい創薬のヒントが隠れているように考えている。

演題 5 :

アカデミアシーズおよび企業シーズを元にした新規鎮痛薬開発 —その事例をもとに—

宮野加奈子^{1,2,3}、橋立智美²、人見涼露⁴、山本将大²、小野堅太郎⁴、進藤英雄^{2,5}、成田年^{1,6}、上園保仁³

1. 国立がん研究センター研究所 がん患者病態生理研究分野
2. 国立国際医療センター研究所 脂質シグナリングプロジェクト
3. 東京慈恵医科大学医学部 疼痛制御研究講座
4. 九州歯科大学 健康増進学講座 生理学分野
5. 東京大学大学院医学系研究科 脂質医科学連携講座
6. 星薬科大学 薬理学研究室

がん患者の7-8割はその過程で疼痛を経験する。その要因は様々であり、既存の鎮痛薬で満足できる疼痛コントロールができない場合もある。我々は神経障害性ならびに口腔粘膜炎疼痛という難治性疼痛に着目し、新規鎮痛薬開発の研究を行っている。神経障害性疼痛においては、血小板活性化因子(platelet-activating factor, PAF)ならびに我々がクローニングした PAF 合成酵素 lysophosphatidylcholine acyltransferase 2 (LPCAT2) に着目し、企業シーズを用いて両者に対する阻害剤のスクリーニングを行っている。また、口腔粘膜炎疼痛においては、アカデミアシーズより見出された化合物を AMED 創薬総合支援事業にて前臨床試験を行い、2018年に企業導出した。本シンポジウムではアカデミアシーズおよび企業シーズを元にした新規鎮痛薬開発へ至った経緯を紹介したい。