

2021
AUG
特別号

Newsletter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

神経ペプチドオキシトシンの μ オピオイド受容体への Positive allosteric 作用 ～オキシトシンの新たな生理機能と新規疼痛治療薬への可能性～

自治医科大学外科学講座消化器一般移植外科学部門 目黒由行助教 (茨城28期卒業)は、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 上園保仁分野長らと共に、神経ペプチドであるオキシトシンが μ オピオイド受容体に対して Positive allosteric 作用を有することを明らかにし、その研究成果が Journal of Pharmacological Sciences 誌に掲載されました。今回、その研究成果に対し日本薬理学会から The JPS Prize 2021 Awards (<https://pharmacol.or.jp/award/jps-prize>)を授与されましたので目黒氏に研究内容について伺いました。

論文タイトル: Neuropeptide oxytocin enhances μ opioid receptor signaling as a positive allosteric modulator

論文著者: Yoshiyuki Meguro, Kanako Miyano, Shigeto Hirayama, Yuki Yoshida, Naoto Ishibashi, Takumi Ogino, Yuriko Fujii, Sei Manabe, Moeko Eto, Miki Nonaka, Hideaki Fujii, Yoichi Ueta, Minoru Narita, Naohiro Sata, Toshihiko Yada, Yasuhito Uezono.

掲載雑誌 Journal of Pharmacological Sciences, 137(2018), pp. 67-75.

<https://doi.org/10.1016/j.jphs.2018.04.002>

Q1. 今回の研究のいきさつを教えてください

茨城県での義務年限最後の年に、学位取得を目標に学生時代からお世話になっていた当時の統合生理学教室 矢田俊彦教授と研究テーマについて検討していました。矢田教授は神経ペプチドであるオキシトシンの研究に熱心に取り組まれていたことから、オキシトシンの鎮痛作用について研究をすることとなりました。自分の専門は消化器外科でしたが、義務年限中は多くのがん患者さんの緩和ケアやお看取りを経験していたこともあり、自治医大卒業の外科医の研究テーマとして身近なテーマに感じられました。研究を進めるにあたり、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の上園保仁分野長、宮野加奈子研究員のもとで研究を進めさせて頂けることとなり、義務明け翌年に国立がん研究センターで実験をさせて頂き、論文を作成しました。

Q2. 今回の研究の成果を教えてください。

一般にオピオイド受容体のようなG蛋白質共役型受容体には通常の agonist や antagonist が結合する orthosteric site が存在しますが、これとは別に allosteric site という部位も存在し、受容体の機能を修飾していることが分かっています。Positive allosteric modulator とは直接的に agonist として受容体への活性を示すことはありませんが、allosteric site に結合することにより orthosteric agonists の結合親和性を高めたり、細胞内シグナル伝達を増強することにより、その薬理作用を増強することができる物質のことです。Positive allosteric modulator のこのような特性は直接受容体を活性化させる受容体作動薬と比較して、副作用の軽減や耐性が少なくなるといったメリットが期待されるため、近年新規治療薬の開発において有望なターゲットとなってきています。

今回 μ オピオイド受容体を強制発現させた培養細胞株を使用し、電気抵抗の変化によって受容体への反応を評

価することが可能な CellKey™ assay において、オキシトシンが単独では μ オピオイド受容体に agonist 作用を示さない (図1) が、 10^{-6} M の オキシトシンは比較的高濃度のオピオイドが μ オピオイド受容体へ作用する際のシグナルを増強させることが明らかになりました(図2)。

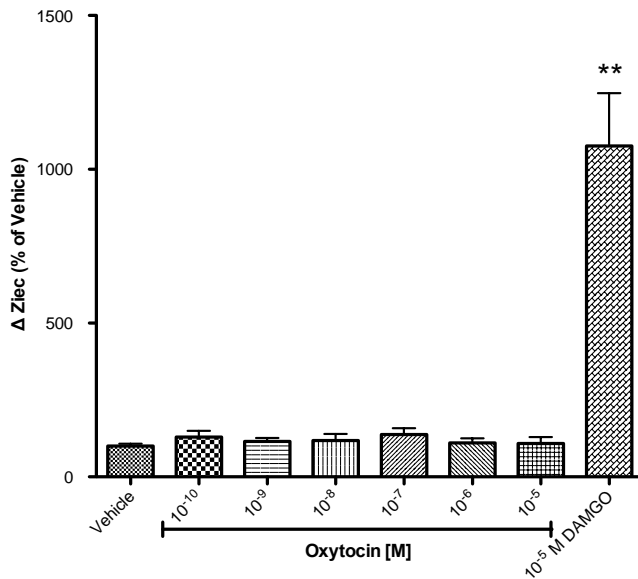


図1 オキシトシンは単独では μ オピオイド受容体への agonist 作用を持たない

ΔZieac: μ opioid 受容体シグナルの大きさ

Vehicle は negative control、DAMGO (μ opioid 受容体 agonist) は positive control

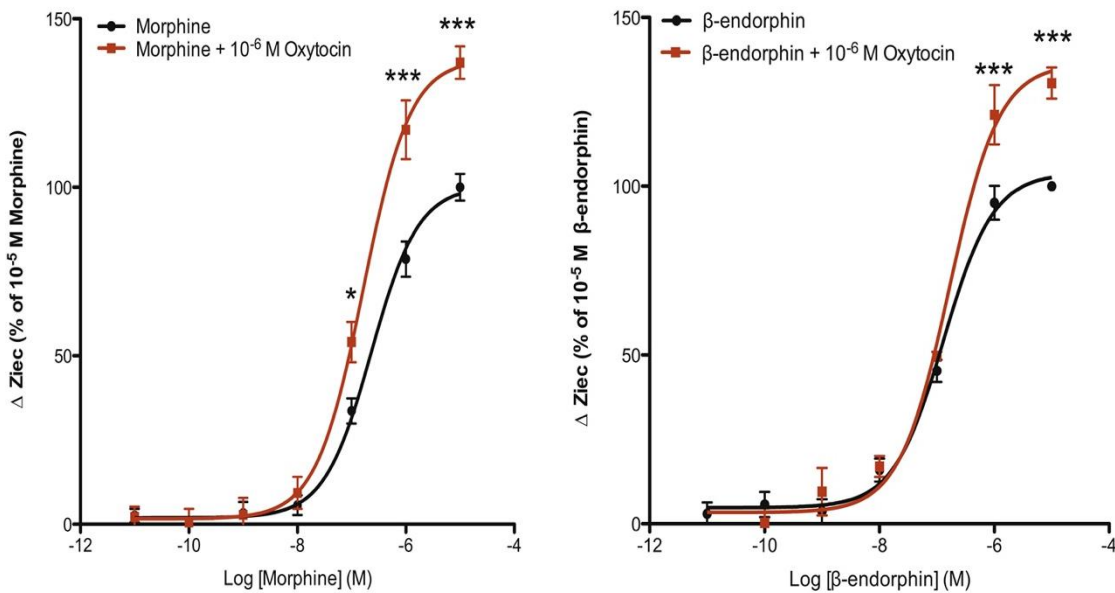


図2 オキシトシンはモルヒネや β -endorphin の μ オピオイド受容体へのシグナルを増強している。

さらに μ オピオイド受容体の orthosteric agonist である [³H]diprenorphine との競合反応を用いた受容体結合試験では、オキシトシンはモルヒネの μ オピオイド受容体への結合親和性には影響を及ぼしませんでした。(図3)

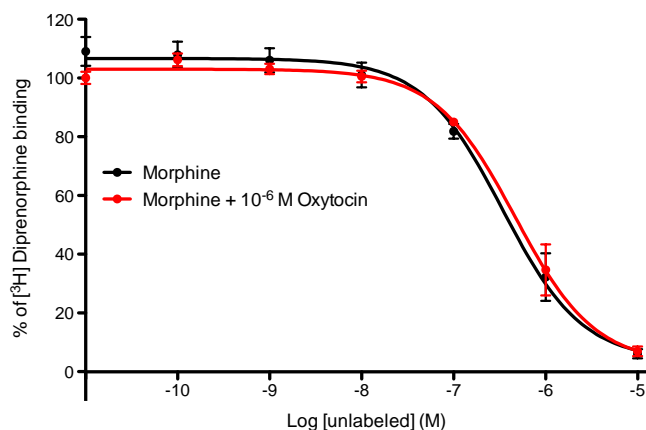


図 3

以上の結果より、オキシトシンはモルヒネなどのオピオイドが μ オピオイド受容体へ結合する際の結合親和性には影響を及ぼさないにもかかわらず、細胞内シグナル伝達を増大させることによってその効果を大きく増大させる可能性があると考えられました。

Q3. 今回の研究の意義と今後期待されることは？

オキシトシンはもともと生体内に存在しているペプチドで、産科領域において子宮収縮薬として古くから使用されてきている薬剤です。近年では自閉スペクトラム症患者らに対するオキシトシンの点鼻投与も試みられていますが深刻な有害事象は報告されていないとされています。このような状況を考慮するとオキシトシン点鼻投与は安全であり、臨床的に有効性が期待できる鎮痛薬として drug repositioning が可能な薬剤であると考えられます。今回明らかとなった特徴は、オキシトシンが比較的高濃度のオピオイドシグナルを増強することです。これは患者さんが強い疼痛を感じている際に以下の2点において有効な作用と思われます。

- (1) 疼痛時に生体内でより多く生成される β -エンドルフィンなどの内因性オピオイドの鎮痛効果を増強することができる。
- (2) 高容量のオピオイドを投与されているにも関わらず疼痛が持続している患者さんへの上乗せ効果としての作用が期待できる。

また、オキシトシンは今回明らかとなった機序以外にも多彩なメカニズムにより鎮痛効果やストレス緩和効果を示している可能性もあり、今後は単剤での使用や医療用麻薬との併用も含めたオキシトシン点鼻投与の臨床研究に発展する可能性があると思われます。

【発行】

自治医科大学大学院医学研究科広報委員会
自治医科大学地域医療オープン・ラボ