

## がん疼痛の治療薬の開発

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2013-01-08 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 廣瀬, 宗孝, 田畑, 麻里 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10098/7026">http://hdl.handle.net/10098/7026</a>

福井大学トランスレーショナルリサーチ推進センター

平成22年度公募採択型研究費「学内共同研究等」

## がん疼痛の治療薬の開発

研究代表者： 廣瀬 宗孝（医学部・准教授）

共同研究者： 田畑 麻里（医学部附属病院・助教）

<b>概 要</b>	神経成長因子(NGF)は、侵害受容痛と神経障害痛の発症に関与することが知られており、その高親和性受容体の TrkA を含めた NGF/TrkA 情報伝達系を抑制する薬剤は、鎮痛薬となることが期待されている。一方、TrkA を発現する悪性腫瘍細胞における NGF/TrkA 情報伝達系の抑制は、腫瘍増殖を抑制する可能性がある。そこで TrkA 活性を抑制する細胞膜透過性ペプチド(IPTRK3, 4, 5)を作成し、マウスメラノーマ細胞(B16-F1)の細胞増殖と、これを移植したマウスにおけるがん疼痛に対する効果を検討した。
<b>関連キーワード</b>	がん疼痛、細胞膜透過性ペプチド、神経成長因子、TrkA、メラノーマ

### 研究の背景

人間の痛みは「不快な感覚および情動体験」であり、病態生理の側面から分類すると、「侵害受容痛」、「神経障害痛」、「原因不明の痛み」に分けられる。現在は疼痛治療学の発展に伴い、これらの痛みに対して、非ステロイド性抗炎症薬、オピオイド、抗うつ薬、抗てんかん薬、局所麻酔薬、神経ブロック、脊髄刺激電極など様々な治療法を用いることで、これまで緩和できなかった多くの疼

痛が抑制できるようになってきた。

しかしどのような治療法を用いても抑制できない難治性の疼痛が、術後痛、がん疼痛、外傷後痛、慢性痛などにおいて、依然として多く残されているのが現状であり、23%の日本人の成人が慢性的な痛みを抱えている。このため、新たな治療方法の開発が強く望まれている。

### 研究の目的

本研究では、これまでの治療薬で緩和できなかった難治性のがん疼痛に対する、新しい治療薬を開発し臨床応用を目指すことを目的とする。

開発する治療薬のターゲットは、神経成長因子(NGF)の高親和性受容体 TrkA である。TrkA は膜受容体型チロシンキナーゼで、侵害受容痛と神経障害痛の発症に関与する。これまでに我々が開発した IPTRK3 は、細胞膜透過性ペプチドで、動物実験において侵害受容痛と神経障害痛を共に抑制する

ことを明らかにした。この IPTRK3 の分子構造を基本とした、新たながん疼痛治療薬を臨床応用まで展開するためには、生産コストを低くするためにアミノ酸配列を短くしたペプチドを開発し、動物を用いたがん疼痛モデルにおける鎮痛効果と腫瘍増殖抑制効果を明らかにする必要がある。

そこで、新たに IPTRK4 と IPTRK5 を作成し、その TrkA 活性抑制作用、腫瘍増殖抑制作用および鎮痛作用について検討した。

## 研究の成果

TrkA 活性化ループのアミノ酸配列と相同のペプチドと、細胞膜透過性促進部位(Tat: YGRKKRRQRRR)を持つ IPTRK3 と新規ペプチド (IPTRK4、IPTRK5) を作成した(図1)。

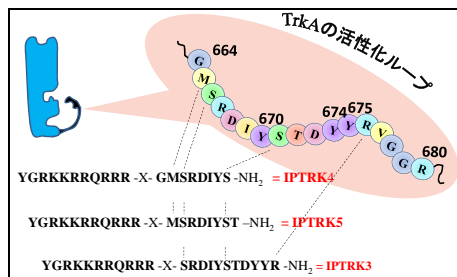


図1. 新規ペプチドのアミノ酸配列

リコンビナント TrkA を用いて、これらのペプチドによる TrkA 活性抑制作用を検討した所、IPTRK3 より IPTRK4、5 の抑制作用が強いことが明らかとなった(図2)。

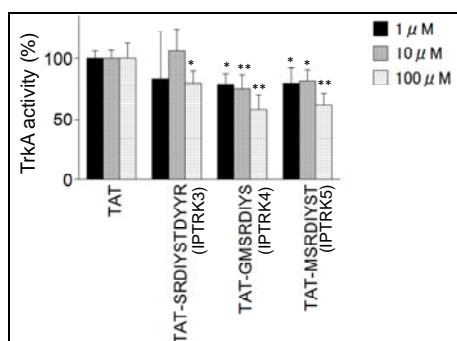


図2. 新規ペプチドの *in vitro* における TrkA 活性抑制作用

マウスメラノーマ細胞(B16-F1)における細胞増殖に対するペプチドの影響を検討したところ、IPTRK5 の抑制効果が最も強いことが明らかとなった(図3)。

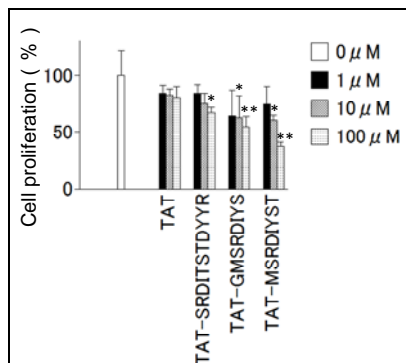


図3. 新規ペプチドの B16-F1 細胞増殖抑制

次に、C57BL/6J マウスの左足底皮下に B16-F1 細胞を移植したマウスメラノーマモデルを作成し、移植後5日から9日目まで IPTRK5 を毎日1回腹腔内投与し、痛み反応(機械刺激過敏反応)と左下肢容積を計測したところ、移植後20日目で痛み反応が有意に抑制され(図4)、下肢容積の増加も有意に抑制された。

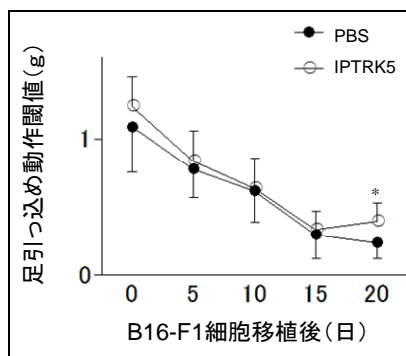


図4. IPTRK5 によるがん疼痛抑制

## 特記事項・発表論文など

### 「特記事項」

特許出願予定

【発明の名称】 TrkA を阻害するペプチド化合物及びその用途

【出願者】 福井大学

【発明者】 廣瀬宗孝、田畑麻里、村田恵理

### 「本研究に関わる発表論文」

Mari Tabata, Eri Murata, Koyo Ueda, Yoshihiro Kuroda, Nahoko Kato-Kogoe, and Munetaka Hirose: Effects of cell-penetrating peptides on cell proliferation in mouse melanoma cells, and on cancer pain and tumor growth in a mouse model of skin cancer. (投稿中)