



PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和 4 年 7 月 15 日

岡 山 大 学

報道解禁：令和 4 年 7 月 19 日（火）午前 4 時（新聞は 19 日朝刊より）

魚油や亜麻仁油に含まれるオメガ 3 系多価不飽和脂肪酸の エイコサペンタエン酸が痛みに効く分子メカニズムを解明 ～慢性痛の新規医薬品の開発に期待～

◆発表のポイント

- ・魚油や亜麻仁油などに含まれるオメガ 3 系多価不飽和脂肪酸^{*1}のエイコサペンタエン酸（EPA）^{*2}は神経障害性や炎症性疼痛に有効であるが、その分子メカニズムは不明であった。
- ・本研究では、EPA が小胞型ヌクレオチドトランスポーター（VNUT）^{*3}を標的に神経障害性と炎症性疼痛、インスリン抵抗性を改善することを発見した。
- ・EPA は既存医薬品よりも副作用が少なく有効な鎮痛効果を発揮したため、VNUT を標的とした慢性疼痛の新しい治療薬や予防薬の開発が期待される。

岡山大学自然生命科学研究支援センター ゲノム・プロテオーム解析部門、大学院医歯薬学総合研究科（薬学系）膜輸送分子生物学分野の宮地孝明研究教授、加藤百合特任助教（現：九州大学薬学研究院助教）、原田結加特任助教、東京農業大学 応用生物科学部 岩槻健教授らの研究グループは、魚油や亜麻仁油などに含まれるオメガ 3 系多価不飽和脂肪酸のエイコサペンタエン酸（EPA）が小胞型ヌクレオチドトランスポーター（VNUT）を阻害することで、神経障害性や炎症性疼痛を予防・改善できることをモデル動物で見出しました。EPA が神経障害性や炎症性疼痛に有効であることはこれまで報告されていましたが、その分子メカニズムはよくわかっていませんでした。本研究により、必須栄養素の EPA が慢性疼痛を予防・改善する分子メカニズムを解明できました。本研究成果は、2022 年 7 月 19 日に米国アカデミー紀要「*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*」に掲載されます。今後、神経障害性や炎症性疼痛を予防・治療できる医薬品や健康食品の開発が期待されます。EPA は医薬品として利用されていますので、適応拡大（ドラッグリポジショニング）に向けた臨床試験への展開なども期待できます。

◆研究者からのひとこと

トランスポーター（輸送体）創薬は技術的な難しさから、まだ萌芽的な研究領域であり、その開発例も多くありません。私の研究室では、独自の研究技術・基盤を用いて、トランスポーターを標的に生活習慣病の予防や治療に役立つ薬学・栄養学的な研究に取り組んでいます。本研究にご興味がありましたら、共同研究や大学院生を広く受け入れていきますので、ぜひご連絡ください。



宮地研究教授

PRESS RELEASE

■発表内容

<現状>

オメガ 3 系多価不飽和脂肪酸 (PUFA) はオメガ 3 位を含めて、複数の二重結合を持つ必須栄養素です (図 1)。ヒトは生合成できないため、オメガ 3 系 PUFA を食事から摂取しなければなりません。オメガ 3 系 PUFA は魚油や亜麻仁油、エゴマ油などに多く含まれていますが、食生活の欧米化に伴い、日本人のオメガ 3 系 PUFA の摂取量は大幅に減少しています。とりわけエイコサペンタエン酸 (EPA) は、1970 年代のデンマーク人とグリーンランドのイヌイットの疫学調査以降、多くの基礎・臨床研究により、神経保護効果、心血管保護効果、抗炎症効果によって、慢性疼痛やうつ病、高脂血症や動脈硬化、糖尿病、慢性炎症などに有効であることが報告されてきました。このうち、EPA はアラキドン酸カスケードに関わるシクロオキシゲナーゼ (COX) を拮抗阻害することで、炎症促進作用や発痛増強作用を持つプロスタグランジンの産生を抑制することが知られていました。しかしながら、EPA は神経障害性疼痛に有効であるにもかかわらず、COX-2 阻害剤 (非ステロイド性抗炎症薬 : NSAIDs*⁴ など) では神経障害性疼痛に奏効しにくいなどの分子メカニズムの矛盾があり、これまでの分子標的だけでは全ての EPA の薬理効果を説明できていませんでした。

研究グループでは、これまでに小胞型ヌクレオチドトランスポーター (VNUT) やその選択的阻害剤を同定し、VNUT 阻害は神経障害性や炎症性疼痛、慢性炎症、インスリン抵抗性*⁵ や高血糖を改善できることを明らかにしてきました (PNAS 105, 5683-5686, 2008、Sci Rep 4, 6689, 2014、PNAS 114, E6297-E6305, 2017 等)。VNUT は神経や内分泌、免疫細胞の分泌小胞に局在し、膜電位差を駆動力として塩化物イオン依存的に ATP*⁶ を小胞内に輸送します。分泌小胞が開口放出されると、ATP やその代謝物がプリン受容体に結合し、下流に情報を伝達します (図 2)。この伝達様式をプリン作動性化学伝達といい、伝達異常によって、慢性疼痛やうつ、代謝異常や慢性炎症などを引き起こします。EPA の薬効は当該研究グループが見出してきた VNUT 阻害剤の薬効と極めて類似していることに気がつき、VNUT がこれまでの薬理効果の矛盾を説明できる EPA の分子標的であると仮説を立てました。

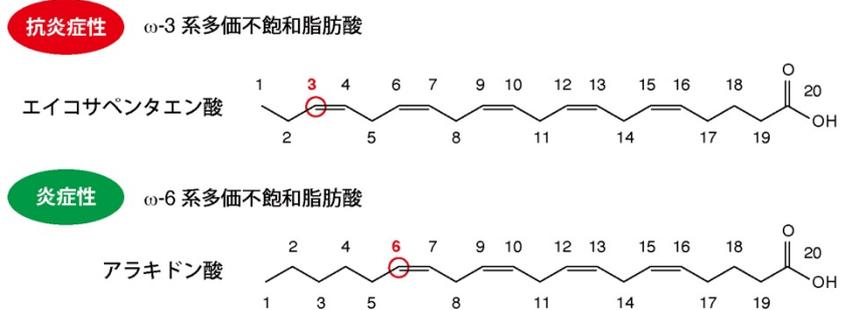


図 1 多価不飽和脂肪酸の構造

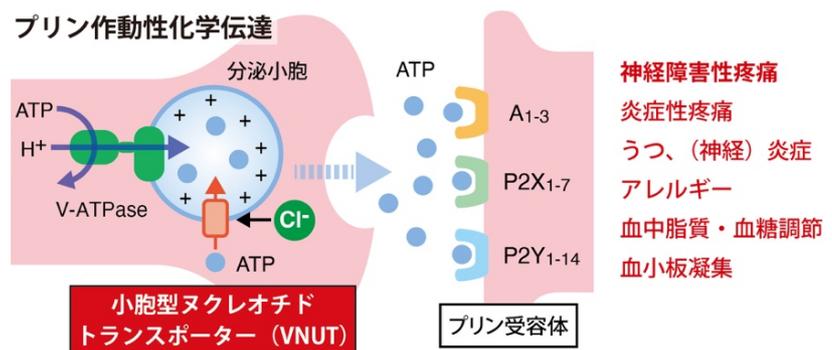


図 2 プリン作動性化学伝達的作用

分泌小胞が開口放出されると、ATP やその代謝物がプリン受容体に結合し、下流に情報を伝達します (図 2)。この伝達様式をプリン作動性化学伝達といい、伝達異常によって、慢性疼痛やうつ、代謝異常や慢性炎症などを引き起こします。EPA の薬効は当該研究グループが見出してきた VNUT 阻害剤の薬効と極めて類似していることに気がつき、VNUT がこれまでの薬理効果の矛盾を説明できる EPA の分子標的であると仮説を立てました。

PRESS RELEASE

＜研究成果の内容＞

トランスポーターの独自の評価技術を用いて、EPA が VNUT の ATP 輸送活性を阻害するか評価しました。ヒト VNUT タンパク質を精製し、人工膜小胞に組み込むことで、単一のヒト VNUT タンパク質を含む人工膜小胞を調製しました。この小胞を塩化物イオン存在下で、膜電位差依存的な ATP 輸送活性を測定しました（図 3 上段）。その結果、極めて低濃度（半数阻害濃度 $IC_{50} = 67 \text{ nM}$ ）の EPA で VNUT の ATP 輸送活性がほとんど阻害されることを見出しました（図 3 下段）。

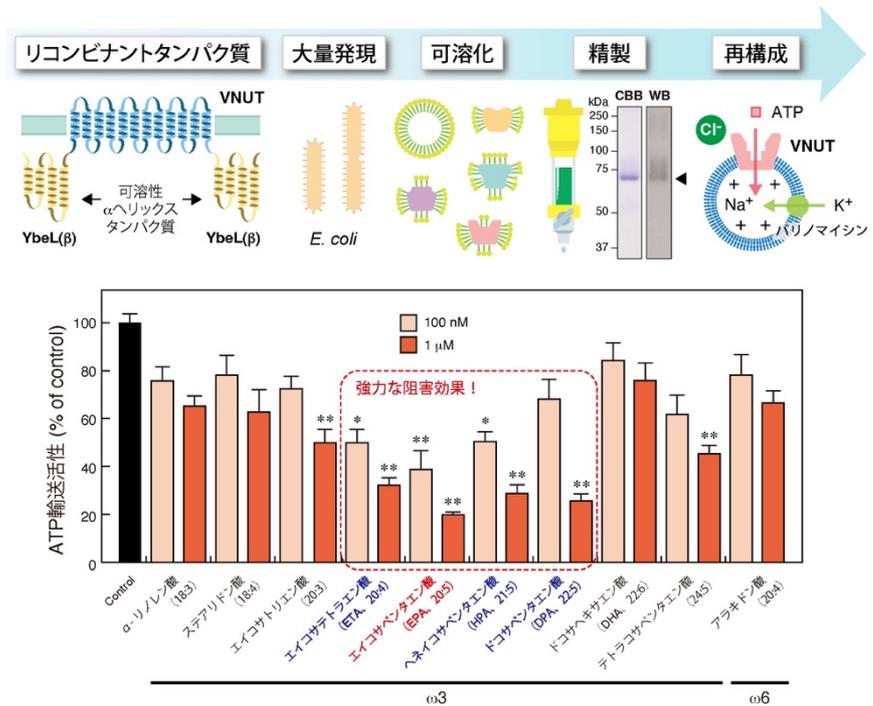


図 3 EPA は強力な VNUT 阻害剤である

この他、構造が類似したオメガ 3 系 PUFA や EPA 代謝物の一部でも VNUT は阻害され、一方で、オメガ 3 系 PUFA のもう一つの代表格であるドコサヘキサエン酸 (DHA)、炎症性脂質メディエーターを産生するオメガ 6 系 PUFA の代表格であるアラキドン酸では VNUT を強く阻害しませんでした（図 3 下段）。さらに、塩化物イオンは ATP を小胞内に輸送する VNUT のアロステリック調節因子*7 ですが、EPA はこの塩化物イオンに対して競合的に阻害するアロステリック阻害剤であることを突き止めました。

次に、神経障害性疼痛の発症に関与する神経細胞で ATP 放出の遮断効果を検証しました。その結果、低濃度の EPA は神経細胞からの ATP の開口放出を完全に阻害することを明らかにしました。興味深いことに、その他の伝達物質の開口放出は阻害しなかったため、EPA はプリン作動性化学伝達を選択的に遮断できることが示されました。

そこで、抗がん剤誘発性神経障害性疼痛モデルの野生型マウスと VNUT 遺伝子破壊マウスで EPA の薬効を評価しました。化学療法治療の患者さんの多くは 6 ヶ月以内に神経障害性疼痛などの副作用を生じることが知られており、副作用の軽減は化学療法治療の重要な課題の一つです。VNUT 遺伝子破壊マウス（図 4 の緑線）では、野生型マウス（図 4 の赤線）に比べて、抗がん剤（パクリタキセル）により誘発される神経障害性疼痛が軽減し（治療効果）、

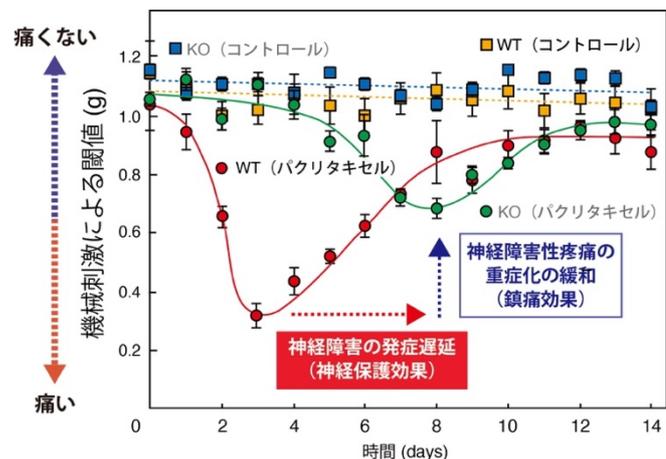


図 4 VNUT は神経障害性疼痛の予防と治療に有効

PRESS RELEASE

さらには、その発症が大幅に遅延すること（予防効果）を明らかにしました（図4）。神経障害性疼痛の代表的な既存医薬品（プレガバリンやデュロキセチン）はめまいや傾眠、意識消失などの副作用が報告されていました。

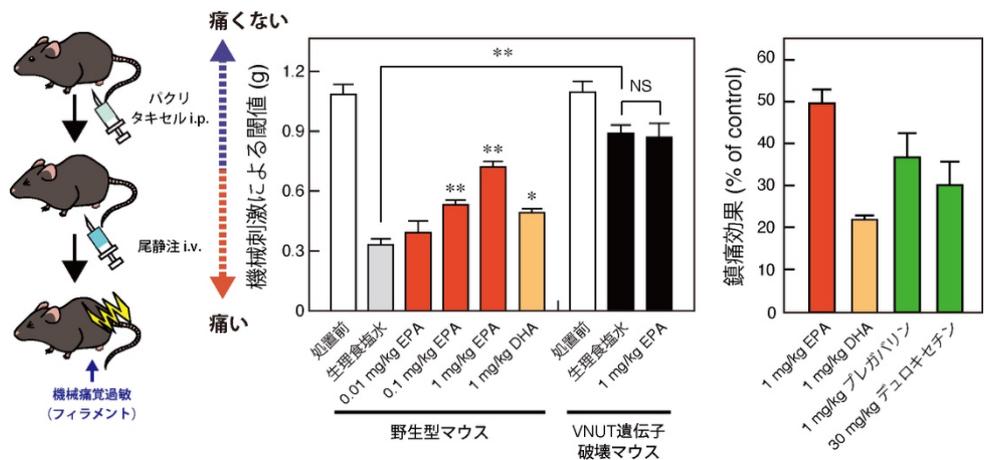


図5 EPAはVNUTを標的に神経障害性疼痛を改善する

野生型マウスにEPAを

投与すると、既存医薬品よりも鎮痛効果が高いこと、また、既存医薬品における傾眠などの副作用がEPAでは観察されないことを明らかにしました（図5）。VNUT遺伝子破壊マウスではEPAの薬効が消失したことから（図5の左図）、EPAはプリン作動性化学伝達を遮断することで、神経障害性疼痛を改善できることを明らかにしました。興味深いことに、EPAは神経障害性疼痛だけでなく、神経障害によって生じるインスリン抵抗性や、炎症性疼痛もVNUTを標的に改善できることを明らかにしました。

<社会的な意義>

慢性疼痛は軽微なものを含めると、世界人口の20-25%もの罹患者がいます。その医療費は世界で年間600億ドルにもものぼり、毎年100億ドルずつ増加すると試算されていました（Nature 535, S2-S3, 2016）。このうち、がん、糖尿病、ウイルス感染などの神経障害が原因の神経障害性疼痛や、がん、痛風、リウマチなどによる炎症が原因の炎症性疼痛は耐え難い慢性疼痛です。既存医薬品では鎮痛効果が十分であるとはいえ、モルヒネなどのオピオイド製剤や一般的な鎮痛薬のNSAIDsでは神経障害性疼痛に十分に奏効せず、また、神経障害性疼痛治療薬ではめまいや傾眠、意識消失などの副作用のために患者さんのQuality of Lifeを著しく低下させてしまう問題がありました。疼痛管理は臨床的に重大な課題ですが、副作用の少ない、効果的な鎮痛薬はこれまでありませんでした。

本研究成果より、EPAやその代謝物は生理的なVNUT阻害剤であり、VNUT阻害により神経障害性疼痛や炎症性疼痛、インスリン抵抗性を予防・治療できることを動物実験で明らかにしました。EPA製剤はすでに高脂血症や動脈硬化症の治療で臨床応用されており、また、健康食品としても広く利用されているため、すでにヒトに対する安全性は十分に実証されています。実際に、VNUT遺伝子破壊マウスは野生型マウスと比べて、重篤な症状はこれまでに見つかっていません。さらに、これらの疾患に対してEPA+DHA製剤よりもEPA製剤の方が有効であるとも報告されています。DHAはEPAほど強くVNUTを阻害しなかったため、このような研究報告はVNUTの重要性を強く支持しているといえます。

これまでに栄養（Nutrition）と医薬品（Pharmaceuticals）から作られたニュートラシューティカルズ（Nutraceuticals）という言葉が提唱されていますが、EPAはまさに代表的なニュートラシューテ



PRESS RELEASE

イカルズの一つといえます。また、新しい薬効の適応拡大により既存医薬品を有効利用することをドラッグリポジショニングといい、開発期間の短縮や開発コストの低減などに繋がります。EPA が VNUT を阻害することで薬効を発揮するという本発見により、健康食品や医薬品の適応拡大に向けた臨床試験への展開など、より早く研究成果が社会還元されることも期待されます。

また、プリン作動性化学伝達はがん、アルツハイマー病、うつ病、潰瘍性大腸炎、肝炎などの様々な難治性疾患の発症に関与しているため、EPA やその代謝物は VNUT を標的にこれら疾患にも有効であると考えられます。さらに、新しい VNUT 阻害剤の開発は生活習慣病に対する全く新しいタイプのトランスポーター創薬に繋がると期待できます。

■論文情報

論文名： Vesicular nucleotide transporter is a molecular target of eicosapentaenoic acid for neuropathic and inflammatory pain treatment

掲載紙： *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*

著者： Yuri Kato (加藤 百合), Kengo Ohsugi (大杉 健剛), Yuto Fukuno (福野 雄斗), Ken Iwatsuki (岩槻 健), Yuika Harada (原田 結加), Takaaki Miyaji (宮地 孝明：責任著者)

DOI: 10.1073/pnas.2122158119

URL: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2122158119>

■研究資金

本研究は、日本医療研究開発機構 (AMED) 革新的先端研究開発支援事業 PRIME (No. JP19gm5910019)、AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム岡山大学拠点シーズ A (No. JP19lm0203008)、日本学術振興会 科学研究費 基盤研究 B (Nos. 18H03179, 22H03534)、日本学術振興会 科学研究費 挑戦的研究 (萌芽) (Nos. 17K19489, 21K19338)、日本学術振興会 科学研究費 若手研究 (No. 18K14903)、公益財団法人 アステラス病態代謝研究会、公益財団法人 ソルト・サイエンス研究財団 (No. 2038, 2140)、公益財団法人 上原記念生命科学財団、公益財団法人 ロッテ財団、公益財団法人 内藤記念科学振興財団、公益財団法人 武田科学振興財団の支援を受けて実施しました。

■用語説明

*1 オメガ3系多価不飽和脂肪酸

多価不飽和脂肪酸は二重結合の位置でオメガ3とオメガ6系に分類され、複数の二重結合を分子内に持つ。オメガ3系は動脈硬化や血栓を防ぎ、血圧を下げる他、中性脂肪を減らすなど、様々な作用が知られる。体内で合成できないため、一部は必須脂肪酸と呼ばれる。

*2 エイコサペンタエン酸 (EPA: Eicosapentaenoic acid)

オメガ3系多価不飽和脂肪酸の代表例の一つ。エステル体であるエイコサペンタエン酸エチルエステル (プロドラッグ) の適応は、閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛および冷感の改善、高脂血症



PRESS RELEASE

であり、血清脂質低下作用、抗血小板作用、動脈の進展性保持作用が報告されている。

*3 小胞型ヌクレオチドトランスポーター (VNUT: Vesicular nucleotide transporter)

トランスポーター（輸送体）は生体膜を貫通しているタンパク質のうち、物質の輸送を担うタンパク質の総称である。このうち、VNUT は分泌小胞の ATP 濃縮を司っており、プリン作動性化学伝達の必須因子の一つである。分泌小胞に充填された ATP は、さまざまな刺激によって開口放出され、プリン受容体に結合し、シグナルが伝達される。

*4 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)

炎症応答に関わる生理活性物質のプロスタグランジンの産生に関わるシクロオキシゲナーゼを阻害する。慢性炎症や炎症性疼痛の適応で複数の医薬品が広く臨床利用されている。

*5 インスリン抵抗性

インスリンは膵臓から分泌され、血液から標的臓器への糖の吸収を促すホルモンである。インスリンに対する感受性が低下し、インスリンの作用が十分に発揮できない状態のことをインスリン抵抗性という。インスリンの効きが悪いと、血糖値が下がりにくくなるため、インスリン抵抗性は糖尿病を発症する原因になる。

*6 ATP

アデノシン三リン酸 (Adenosine triphosphate) の略称。一般には、エネルギー源として知られているが、神経伝達物質としても作用する。ATP を伝達物質とするシグナル伝達をプリン作動性化学伝達と呼ぶ。

*7 アロステリック調節因子

タンパク質の基質結合部位と立体構造上異なる部位（アロステリック部位）に結合する低分子の調節因子。この調節因子が結合することで、タンパク質の活性が変化する。VNUT は塩化物イオンによる正の協同性があるが、EPA はこれを阻害するアロステリック薬剤である。

<お問い合わせ>

岡山大学 自然生命科学研究支援センター

ゲノム・プロテオーム解析部門

研究教授 宮地 孝明

(電話番号) 086-251-7260

(FAX) 086-251-7264

(メール) miyajit@okayama-u.ac.jp

