

ペプチドによる神経障害性疼痛治療薬の創出を目指した研究

プロジェクト
責任者

大阪工業大学 工学部 生命工学科

教授 芦高 恵美子

プロジェクト概要

神経損傷、糖尿病、帯状疱疹、癌などに伴う神経障害性疼痛は非ステロイド性抗炎症薬やオピオイド鎮痛薬でも著効しない難治性の慢性疼痛である。第一選択薬には傾眠や意識消失などの副作用が問題となっている。これまでに、ノシスタチン(NST)が、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ことを発見した。NSTに由来するペプチド誘導体(NST-P)を基軸に、副作用が少なく経口投与可能な鎮痛薬を開発している。本プロジェクトでは、NST-Pをリード化合物とする構造の最適化、ペプチドの標的分子の同定と作用機序の解明を行う。

ノシスタチン (NST) は脳室内・髄腔内投与により疼痛を抑制する

NSTは、オピオイドペプチド・ノシセプチンオーファンFQ (N/OFQ)と同じ前駆体タンパク質から作られるペプチドである(図1)。NSTは脳室内や髄腔内投与により多彩な疼痛を抑制する(図2)。

	NST (bovine)	
Bovine	KRMPRVRSLSFQRQ-----KRTEPGLLEEVGEIEQKQLQ KR	
Human	RR*****E-----EEP**M**A**M***** KR	
Mouse	KR*****V*VRDAEPGADAEPGADA**ADDAE*V***** KR	
Rat	KR*****VV*ARDAEPEA-----DA**VAD*AD*V***** KR	
	NST (human, mouse, rat)	

図1 NSTのアミノ酸配列

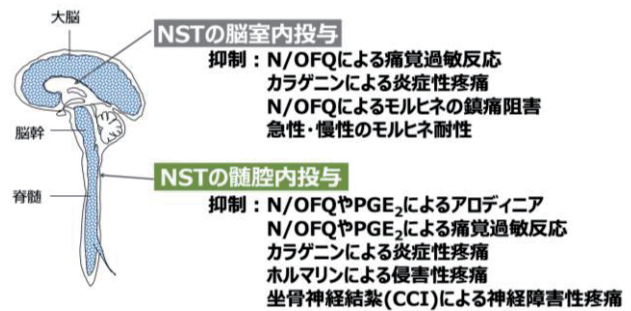


図2 NSTの疼痛抑制作用

特開平11-021298; 特開2001-354695
Nature 392:286-9, 1998; Curr Pharm Des 21:868-84,2015

NST由来ペプチド (NST-P) は糖尿病神経障害性疼痛を抑制する

ストレプトゾトシン(STZ)投与により糖尿病モデルマウスを作製した。STZ投与後、1-3週目に、von Frey試験による疼痛解析では、疼痛閾値が低下し、疼痛の発症が認められた。NSTに由来するペプチド誘導体 (NST-P) は、髄腔内投与と経口投与で疼痛を抑制した (図3)。

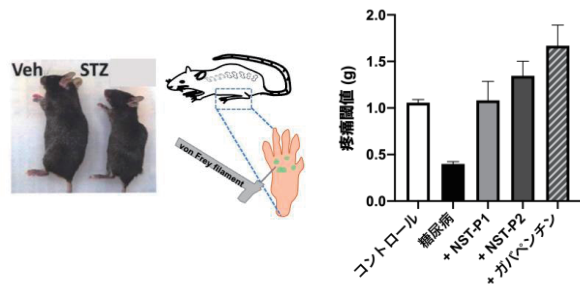


図3 糖尿病モデルマウスの疼痛に対するNST-Pの効果

対象疾患： 神経障害性疼痛 特許情報： 特許出願

技術の特徴： ペプチド鎮痛薬

市場性： 日本では600万人、世界の人口有病率は6.9%~10%

開発における課題： ノシスタチン由来ペプチドの疼痛制御の作用機序解明、ペプチドの最適化

希望する企業連携の内容： 共同研究

Discovering Peptide-based Therapeutics for Neuropathic Pain

Principal Investigator

Department of Biomedical Engineering Osaka Institute of Technology

Professor Emiko OKUDA-ASHITAKA

Project Outline

Neuropathic pain associated with nerve damage, diabetes, herpes zoster, and cancer is a chronic intractable pain that does not respond significantly to non-steroidal anti-inflammatory drugs or opioid analgesics. We have previously discovered that nocistatin (NST) inhibits allodynia, which is the pain to the touch seen in neuropathic pain, when administered intrathecally. Based on peptides derived from NST (NST-P), we are developing orally administrable analgesics with minimal side effects. This study will optimize the structure of NST-P as a lead compound, identify the target molecule of the peptide, and elucidate its mechanism of action.

Intraventricular and intrathecal administration of NST inhibits pain

NST is a peptide derived from the same precursor protein as the opioid peptide nociception/orphan FQ (N/OFQ) (Fig. 1). Intraventricular (icv) and intrathecal (it) administration of NST inhibits a wide variety of pain (Fig. 2).

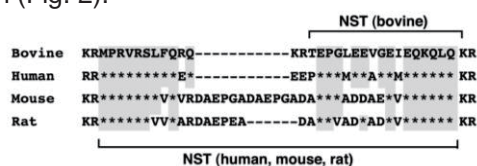


Fig.1 Amino acid sequence of NST

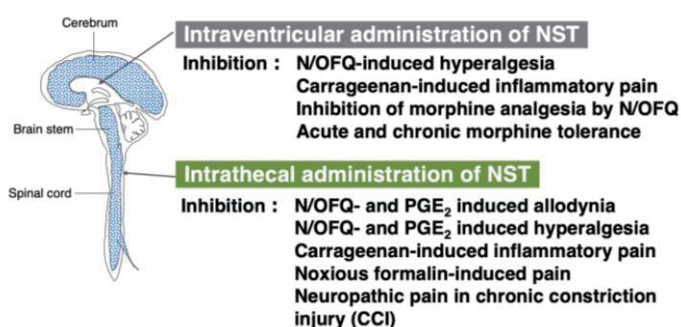


Fig.2 Inhibition of pain by NST

Japanese Unexamined Patent Publication H11-021298, 2001-354695
Nature 392:286-9, 1998; *Curr Pharm Des* 21:868-84,2015

NST-derived peptides (NST-P) inhibit diabetic neuropathic pain

A mouse model of diabetes mellitus was prepared by the administration of streptozotocin (STZ). At 1-3 weeks after STZ administration, pain threshold was lowered by pain analysis using the von Frey test, and onset of pain was observed. Intrathecal and orally administration of NST-P to mice after STZ demonstrated the inhibition of pain (Fig. 3).

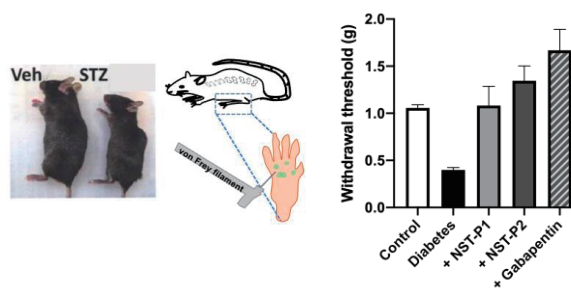


Fig. 3 Effect of NST-P on pain in a diabetic mice model

Target Disease : Neuropathic pain Patent Information : Japanese Patent Application
 Technical Features : Peptide based analgesic
 Marketability : 6,000,000 individuals in Japan, approximately 6.9%-10% of the world population
 Issues in Development : Mechanism of pain regulated by nocistatin-derived peptides,
 Optimization of these peptides
 Desired nature of corporate collaboration : Joint Research