

新規オピオイドペプチド、ノシセプチンの多様な生理作用

奥田 尚紀、田中 岳、佐藤 啓生、西野 美穂、村井 建之、福嶋 幸、網 のぞみ、
太田 尚

万有製薬株式会社 薬理研究所

ノシセプチンは 1995 年に発見された 17 個のアミノ酸から構成されるオピオイド様新規ペプチドであり、痛覚過敏反応という他のオピオイドとは相反する作用を引き起こすことが最初に報告された。我々はノシセプチン拮抗薬が既存の鎮痛薬とは異なる新規メカニズムの鎮痛薬となりうる可能性に着目し、研究を進めてきた。そして、我々は強力な非ペプチド性のノシセプチン選択的拮抗化合物の開発に成功し (*J.Med.Chem.*, 1999)、本化合物が熱刺激や機械刺激により生じる急性疼痛に対して無効である一方、化学物質刺激により惹起された持続性疼痛に対して中枢神経由来の強力な鎮痛作用を示すことを明らかにした (万有薬理シンポジウム, 2000, 2001)。この中枢神経性の限定した鎮痛作用はモルヒネなど古典的中枢性鎮痛薬と明らかに異なるものであった。

一方、ノシセプチンは痛覚過敏反応のみならず、幅広い中枢作用を示すことが明らかとなってきた。それは血圧、体温などの自律機能に関するものから精神作用に関するものまで多岐にわたっている。これまで明らかにしてきた鎮痛作用のメカニズムを明確にするためにも、また新たなノシセプチン受容体リガンドの治療ターゲットを探索するという点においても、ノシセプチンの持つ中枢作用を明らかにしていくことは非常に重要と考えられる。そこで、我々は鎮痛薬としての可能性の検討と並行し、ノシセプチンの持つ種々の生理作用を明らかにした。種々の行動薬理学検討の結果、ノシセプチンあるいはその作動薬は自発運動量抑制作用、摂食亢進作用、抗不安作用、学習障害作用、うつ様作用といった多様な中枢性作用を有することが明らかとなった。これらの結果は、ノシセプチン受容体リガンド (作動薬、拮抗薬) が鎮痛以外のターゲットを有する可能性を示唆している。本発表では、ノシセプチンの多様な生理作用について当研究所で得られたデータを元に紹介したい。