2025年度（第50回）学術研究振興資金　学術研究報告

学　校　名	**関　西　医　科　大　学**	研究所名等	附属生命医学研究所
研究課題	先天的恐怖臭による依存性のない強力な鎮痛薬の実用化	研究分野	医　　学
キーワード	①チアゾリン類恐怖臭　②鎮痛薬		

〇研究代表者

氏　　名	所　　属	職　　名	役　割　分　担
小早川令子	関西医科大学 附属生命医学研究所	研究所教授	鎮痛作用の分子・神経メカニズムの解析

〇研究分担者

氏　　名	所　　属	職　　名	役　割　分　担
寿野良二	関西医科大学 医学部医化学講座	准教授	構造解析
日笠幸一郎	関西医科大学 附属生命医学研究所	研究所教授	遺伝子発現解析
徳弘圭造	関西医科大学 附属生命医学研究所	学長特命 准教授	遺伝子改変マウスの作製

先天的恐怖臭による依存性のない強力な鎮痛薬の実用化

1. 研究の目的

神経障害性疼痛、がん性疼痛、三叉神経痛などの難治性疼痛では、既存の鎮痛薬のみでは十分な効果が得られない場合が多い。オピオイドは強力な鎮痛作用を有する一方、依存性、耐性、過量投与などの問題があり、既存薬とは異なる作用機序によって安全かつ強力な鎮痛効果を発揮する治療薬の開発が求められている。

本研究グループはこれまで、先天的恐怖応答を誘導するチアゾリン類恐怖臭（TFO）が、感覚神経に発現するTRPA1を介して脳幹の危機応答系へ情報を伝え、低体温、低酸素抵抗性、抗炎症作用、臓器血流の改善など、生命保護に関わる複数の生理反応を統合的に誘導することを明らかにしてきた。TRPA1は一般に侵害刺激を受容する分子として知られ、その作動薬は痛みを誘発すると考えられている。ところが、予備的な検討により、TFOの一種である2MTはTRPA1作動薬でありながら、強い鎮痛作用を示すことが見いだされた。

そこで2025年度は、第一に、2MTが急性疼痛から難治性の神経障害性疼痛まで幅広い疼痛に有効であるかを検証すること、第二に、2MT以外にも鎮痛作用を示すTFOを探索し、鎮痛作用を持つ化合物群の特徴を明らかにすること、第三に、鎮痛作用を抗炎症作用や低体温作用から分離して誘導できるかを検討すること、第四に、ヒトTRPA1と2MTの相互作用を構造生物学的に解析し、2MTの作用機序を理解するための基盤を得ることを目的とした。最終的には、脳が本来備える危機応答・生命保護機構を感覚刺激によって制御する「感覚創薬」の考え方に基づき、依存性の問題が少ない新規鎮痛薬の実用化につなげることを目指した。

2. 研究の計画

2MT の鎮痛作用については、ホルマリン、カプサイシン及び熱刺激による誘導性疼痛モデルに加え、難治性疼痛を反映する神経障害性疼痛モデルを用いて評価する計画とした。疼痛関連行動の変化を主要な指標とし、併せて痛み情報が入力される脊髄後角における神経活動マーカーの発現を解析することで、行動学的評価と神経生物学的評価の両面から鎮痛効果を検証した。また、既存鎮痛薬との比較を行い、効果の強さ、発現までの時間、持続時間及び行動抑制の有無を確認した。

次に、2MT 以外の TFO について、熱誘導性疼痛に対する鎮痛行動を指標としたスクリーニングを実施し、鎮痛活性を有する候補化合物を探索した。得られた候補については、これまでに蓄積してきた抗炎症作用及び低体温作用のデータと比較し、鎮痛作用がこれらの作用に付随するものか、又は独立して誘導可能であるかを検討した。特に、低体温は救急・神経保護領域では有益となり得る一方、鎮痛薬として使用する際には副作用となる可能性があるため、環境温度、投与経路及び投与時間を変えた条件で、鎮痛作用と体温変化との関係を解析した。

さらに、2MT がヒト TRPA1 とどのように相互作用するかを検討するため、ヒト TRPA1 と 2MT の複合体を調製し、クライオ電子顕微鏡による構造解析を行った。得られた構造情報を既知の TRPA1 リガンドに関する知見と比較することにより、2MT の鎮痛作用を理解するための構造的手掛かりを得ることを計画した。動物実験及び遺伝子組換え実験は、所属機関の関係委員会による承認を得た研究計画に基づいて実施した。

3. 研究の成果

2025 年度の検討により、2MT はホルマリン、カプサイシン及び熱刺激による複数の誘導性疼痛モデルにおいて、強い鎮痛作用を示した。さらに、治療が難しい神経障害性疼痛モデルにおいても明確な効果が認められ、2MT の作用が特定の刺激様式や急性炎症性疼痛に限定されないことが示された。神経障害性疼痛モデルでは、比較対象とした既存鎮痛薬に対して、効果発現及び持続性の面で有用な特徴が認められた。また、本年度までに実施した条件では、麻酔薬や強力な鎮静薬にみられるような顕著な行動抑制は認められず、疼痛行動の減少が単なる運動機能の低下によるものではないことが示唆された。

TFO のスクリーニングでは、熱誘導性疼痛に対して鎮痛効果を示す化合物を新たに数十種類同定した。この結果から、鎮痛作用は 2MT のみに認められる特殊な現象ではなく、一定の特徴を共有する TFO 群に広く存在する可能性が示された。また、各 TFO の抗炎症作用と鎮痛作用を比較した結果、両者は必ずしも一致せず、鎮痛作用と抗炎症作用を分離して誘導できることが明らかになった。したがって、TFO の鎮痛効果は既存の抗炎症性鎮痛薬と同一の機序に単純に還元されるものではなく、新たな鎮痛作用原理に基づく可能性が考えられた。

低体温作用との関係については、2MT による強い低体温は、低温環境下でガスを連続投与する条件で主として誘導されることが分かった。一方、鎮痛作用の評価に用いた室温下での静脈内投与又は経口投与では、実験上問題となる強い低体温は認められなかった。このことから、投与経路、投与時間及び環境条件を適切に設定することにより、生命保護に関与する低体温作用と鎮痛作用を分離し、鎮痛薬として必要な作用を選択的に引き出せる可能性が示された。

構造解析では、ヒト TRPA1 と 2MT の複合体についてクライオ電子顕微鏡による解析を行い、複合体構造の決定に成功した。得られた構造情報から、2MT と TRPA1 の相互作用及び 2MT の作用機序を検討するための重要な手掛かりが得られた。この成果は、当初 2026 年度までに達成することを予定していた課題を前倒しして完了したものであり、研究計画は構造解析の面で当初予定を上回って進捗した。なお、依存性については作用機序からその可能性が低いと推定しているが、2025 年度時点では直接的な実験検証を完了しておらず、今後の課題として残された。

4. 研究の反省・考察

本年度の最大の成果は、2MT が複数の急性疼痛モデルだけでなく、難治性の神経障害性疼痛モデルにおいても鎮痛効果を示したこと、さらにヒト TRPA1 との複合体構造を決定し、作用機序を分子レベルで検討するための基盤を得たことである。薬効評価と構造解析の両面から成果が得られたことにより、TFO による鎮痛が偶発的な現象ではなく、TRPA1 を介した新しい感覚情報変換機構に基づく可能性が高まった。また、抗炎症作用及び低体温作用と鎮痛作用を分離できたことは、実用化に際して、有効性を保ちながら不要な生理作用を抑える化合物又は投与条件を設計できる可能性を示している。

一方、構造解析で得られた知見と個体レベルの鎮痛作用との因果関係は、現時点では十分に証明されていない。今後は、構造情報に基づく機能解析、遺伝学的解析及び薬理学的解析を進め、TRPA1 との相互作用が鎮痛作用の発現にどのように結び付くのかを検証する必要がある。また、顕著な行動抑制が認められなかったことは安全性を考える上で重要であるが、これのみをもって依存性がないと結論付けることはできない。今後、報酬性、反復投与後の薬物探索行動、耐性、離脱症状などを指標とした直接的な評価を実施する必要がある。

さらに、マウスで得られた鎮痛効果を臨床応用へ結び付けるためには、薬物動態、適正用量、投与経路、反復投与時の安全性及び長期毒性を段階的に検証する必要がある。新たに同定した数十種類の TF0 についても、鎮痛強度、持続性、体温への影響、抗炎症作用及び安全性を同一条件で比較し、構造活性相関を整理した上で、用途に応じた候補化合物を選定することが重要である。

以上より、2025 年度は TF0 を利用した新規鎮痛薬開発の有効性と独創性を支持する重要な成果が得られた一方、依存性の直接評価、構造情報と鎮痛作用との因果的検証及び臨床応用に向けた安全性・薬物動態評価は今後の課題である。今後はこれらの検証を進め、感覚刺激によって脳の内在性鎮痛機構を作動させるという新たな治療原理を、再現性の高い創薬技術へ発展させる必要がある。

5. 研究発表

(1)学会誌等

なし

(2)口頭発表

① 小早川令子, 先天的恐怖臭が誘導する低酸素抵抗性とその分子神経メカニズム, 第103回 日本生理学会, 2026年3月11日、東京

(3)出版物

① 『生き物と匂い・フェロモンの辞典』小早川令子 他75名,朝倉書店, 2025年