

オピオイドの鎮痛作用を増強し、 耐性発現を抑制するペプチド医薬品

Peng Zhou
膜協同性ユニット

取り組んでいる課題

オピオイドは臨床における疼痛管理において不可欠であり、特に末期がんや予後不良患者にとって重要です。しかし、長期にわたるオピオイド療法は、耐性、依存、致死的な過剰摂取のリスクを高め、個人的にも社会的にも深刻な影響をもたらします。米国国立薬物乱用研究所が発表したデータによると、200万人以上のアメリカ人がオピオイドを乱用しており、毎日90人以上がオピオイドの過剰摂取で死亡しています。オピオイドの治療効果を高め、望ましくない副作用を減少させるために、オピオイドローテーションや拮抗薬など多くの試みがなされていますが、オピオイドを用いたより良い／安全な長期疼痛管理のための信頼できる解決策はまだ見つかっていません。

私たちの解決策

私たちは、鎮痛作用を増強し、長期にわたるオピオイド治療による耐性発現を抑制する一連のペプチド薬を開発しました。これらの短鎖で可溶のペプチドは、原理的にはオピオイド受容体の二量化を調節することで、副作用を抑え鎮痛作用を増強するためのバイアスシグナルを生成します。*in vivo* 試験において、これらのペプチド薬は、モルヒネの短期的な効果を増強し、長期的な耐性の発現を抑制しました。一方で、細胞毒性は極めて低く、モルヒネとの競合結合は示しませんでした。

最初は、埋め込み型ミニポンプによりペプチドを放出する概念実証試験を行いました。臨床使用を指向し、血液脳関門透過と分解防止のためにペプチドをさらに改良しました。既存の技術に比べ、私たちが見出したペプチド薬は可溶性で毒性が低く、静脈注射や鼻腔スプレーによる中枢神経系への送達が可能です。この技術は、モルヒネやその他オピオイド使用時の、より効果的で安全な疼痛管理への重要な一歩となると考えられます。

キーワード：オピオイド、オピオイド受容体、ペプチド、耐性、副作用

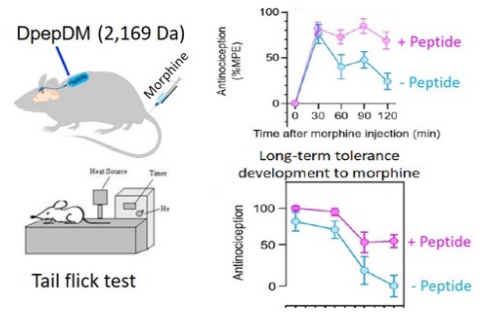
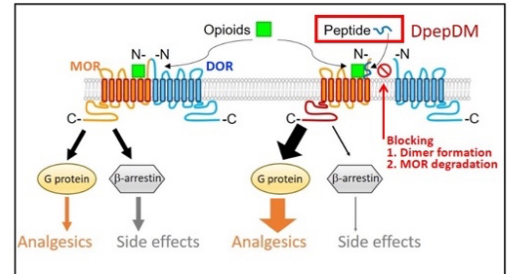


図 1.可溶性ペプチド (DpepDM) は、中枢神経系におけるμ-およびδ-オピオイド受容体のヘテロ二量体化を調節することにより、マウスにおけるモルヒネの効力を増強し、長期耐性を抑制する

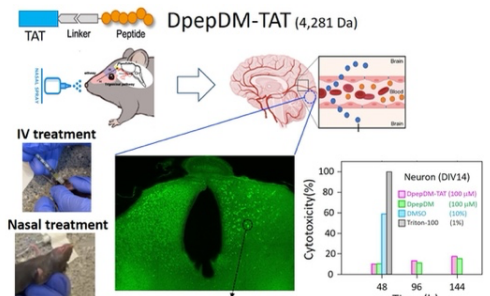


図 2.最適化されたペプチド DpepDM-TAT は、静脈内または鼻腔スプレー投与で BBB 透過性を示し、100 uM の濃度で海馬二ニューロンに対して極めて低い細胞毒性を示した

その他のリソース

- [技術の説明](#)

SDGs への貢献



詳細はこちら：

rdcluster@oist.jp