

ジスキネジア新治療法の発見

－ 副作用を減らす併用薬から新しい創薬標的へ －

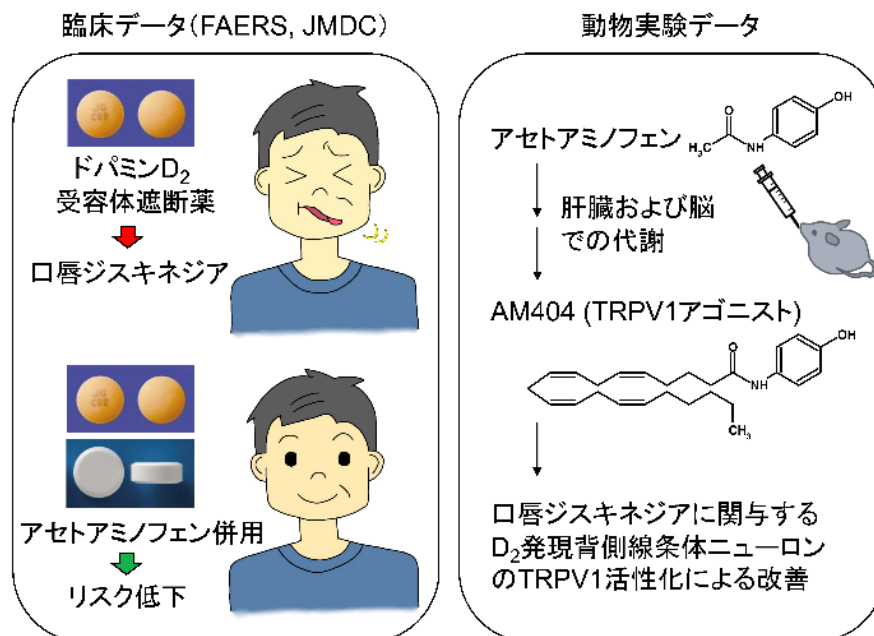
概要

京都大学大学院薬学研究科 金子周司 教授、長岡巧樹 同博士課程学生らの研究グループは、統合失調症治療薬の長期使用で起こる口唇ジスキネジアという副作用が、解熱鎮痛薬であるアセトアミノフェンの併用によって抑えられることをヒト副作用データベースと診療報酬請求記録（レセプト）の臨床ビッグデータ解析を用いて発見しました。

研究グループは次に動物実験でジスキネジア症状を再現し、アセトアミノフェンが動物で治療効果を発揮することを実証しました。また、アセトアミノフェンが体内で別の物質に変換されることに着目し、鎮痛作用を起こす本体である AM404 という物質がジスキネジアを抑制していること、さらにその AM404 は脳内にある TRPV1 というイオンチャンネルを刺激することで脳の神経活動を正常化していることを見出しました。

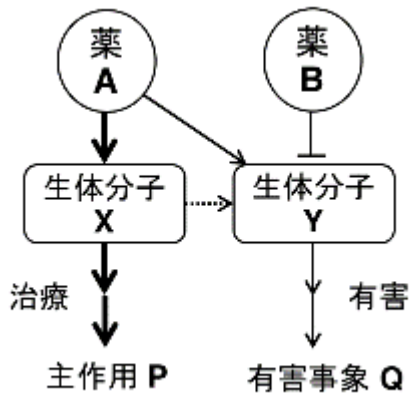
本研究によってジスキネジア治療に安価なアセトアミノフェンが使えるだけでなく、TRPV1 を標的とする新たな創薬が可能になり、薬剤性ジスキネジアに類似した他の多動性障害への応用も期待されます。

本成果は、2021年4月16日 午前1時（日本時間）に国際オープンアクセス学術誌「JCI Insight」にオンライン掲載されました。



1. 背景

新薬は、古くは天然物や合成品の生理活性スクリーニングによって、最近では遺伝子の機能解析などによる病態形成メカニズムの研究に基づいて次々に生み出されていますが、その結果として次第に新薬を創ることが難しくなっています。その現状を打開する手法の1つとして、我々は独自に「臨床エビデンスに基づく創薬」を提唱しています。これは図1に示すような発想に基づいています。



ある治療薬 A はその主作用 P をヒトの体内にある標的である生体分子 X に結合することで発揮します。これと同時に薬 A は別の臓器にある生体分子 Y を介して有害な副作用 (有害事象) Q を起こすと模式化できます。この生体分子 Y が何かは分かっていないことが多いのですが、Q に類似した症状を呈する病気に対する治療標的になるとも考えられます。そこで患者さんにおいて Q の発生率を減らす併用薬 B を探してその結果を動物で再現するとともに、生体分子 Y を特定することで有害事象 Q に類似した症状をもつ病気の薬物治療が可能になるかもしれません。

図1 薬の主作用と有害事象の作用点

2. 研究手法・成果

以上の原理に基づいて統合失調症治療薬の長期使用によるジスキネジア¹を低減する薬物をヒトの2種類の臨床データを用いて検索しました。1つは米国で公開されている約1000万症例を含む有害事象セルフレポート FAERS、もう1つはJMDC社が販売する555万症例の国内保険診療請求データ(レセプト)です。その結果、いずれのビッグデータにおいても解熱鎮痛薬として市販の風邪薬などに配合される等で汎用されるアセトアミノフェンを併用している患者さんでは統合失調症治療薬によるジスキネジアの発生率がおおよそ半減していることがわかりました。

そこで次にラットやマウスを用いてジスキネジアを起こしやすい統合失調症治療薬であるハロペリドールを用いて、再現実験を行いました。その結果、ハロペリドールの21日間連続投与によって発症する口唇ジスキネジアは、アセトアミノフェンの併用によって有意に減少しました。さらにアセトアミノフェンの有効性はすでにジスキネジアを発症した動物への1回投与でも有効であることがわかりました。臨床データが動物実験でも再現されました。

アセトアミノフェンは人間の肝臓や脳で代謝を受けて2種類の物質に変換されることが知られています。そのうちジスキネジアに有効な成分は脳でつくられる AM404² という代謝物であることが脳内投与などの実験によって明らかになりました。さらに、AM404 が作用するのは TRPV1³ というイオンチャネルであることもわかり、その作用部位は脳内で運動制御を司る背側線条体においてドパミン D₂ 受容体をもつニューロンであることも明らかになりました。

アセトアミノフェンは別の代謝物によって肝障害を起こすことが知られています。その問題を避けるためには直接、脳にある TRPV1 を刺激する化合物を開発することによってジスキネジアを抑制できる薬剤の創製に繋がると期待されます。

3. 波及効果、今後の予定

本研究で用いた手法「臨床エビデンスに基づく創薬」は有害事象報告やレセプトなど、今後増えていく匿名臨床データを活用する1つの方策であり、臨床予測性の高い創薬を短時間で実現することが可能になります。研究グループでは他の疾患領域への応用も進めているところです。

また、ジスキネジアは典型的な多動性障害であり、類似した疾患は全身性に認められることから他の多動性障害への適応拡大も視野に入れて基礎研究を展開しています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、下記機関より資金的支援を受けて実施されました。

武田薬品工業株式会社 公募型オープンイノベーション助成「COCKPI-T」
国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED） 創薬基盤推進研究事業

<用語解説>

注1. ジスキネジア：長期にわたる統合失調症治療薬などの使用によって口の周囲や舌、四肢、体幹などに出現する不規則で多様な不随意運動。

注2. AM404：化学名 N-(4-ヒドロキシフェニル)アラキドニルアミド。アセトアミノフェンの脳における鎮痛作用に関与している。

注3. TRPV1：別名カプサイシン受容体と呼ばれ、感覚神経では熱や酸、トウガラシの辛味成分カプサイシンで活性化するイオンチャネルで痛みセンサーとして機能する。最近、脳にも存在することが知られていた。

<研究者のコメント>

「ビッグデータの活用」があらゆる産業で叫ばれる中、創薬に関して臨床データの活用はまだ進んでいません。本研究がその現状を打開するとともに、今後、電子カルテ情報などの貴重な臨床データを匿名化した上で有効活用する機運が我が国でも高まることを期待したいと思います。

<論文タイトルと著者>

タイトル：**Striatal TRPV1 activation by acetaminophen ameliorates dopamine D₂ receptor antagonists-induced orofacial dyskinesia**（アセトアミノフェンによる線条体 TRPV1 の活性化はドパミン D₂ 受容体遮断薬が誘発する口唇ジスキネジアを軽減する）

著者：Koki Nagaoka, Takuya Nagashima, Nozomi Asaoka, Hiroki Yamamoto, Chihiro Toda, Gen Kayanuma, Soni Siswanto, Yasuhiro Funahashi, Keisuke Kuroda, Kozo Kaibuchi, Yasuo Mori, Kazuki Nagayasu, Hisashi Shirakawa, and Shuji Kaneko

掲載誌：JCI Insight

DOI：https://doi.org/10.1172/jci.insight.145632