

オピオイド危機から人々を救う画期的鎮痛薬

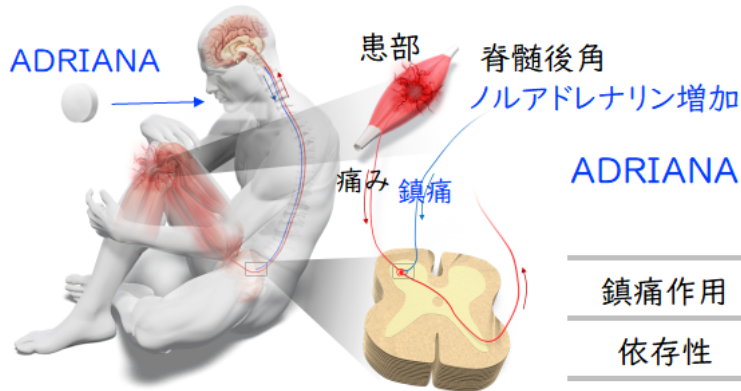
—京大病院で医師主導臨床試験が実施された—

概要

米国ではフェンタニルなど合成麻薬（オピオイド）の過剰摂取によって、2023年には8万人もの人々が亡くなり、オピオイドクライシスと呼ばれています。それゆえトランプ政権は国境警備の強化などを隣国に迫っていますが、根本的な解決を図るためには、オピオイド鎮痛薬に代わる新薬の開発が必要です。京都大学医学研究科 萩原正敏 特任教授、豊本雅靖 同特定准教授らは、ヒトを含む動物は、生命に危機が及ぶような状況に陥ると、ノルアドレナリンを神経細胞から分泌して痛みを抑えていることにヒントを得て、オピオイドとは全く異なる作用機序で働く画期的な鎮痛薬 ADRIANA を見出しました。ADRIANA は、癌などの強い痛みに対して、モルヒネに匹敵する鎮痛作用を有する一方、依存性や重篤な副作用は見られないため、オピオイドクライシスから人々を救う革新的な薬剤となり得ます。本学医学部附属病院で実施された ADRIANA の医師主導治験では非常に有望な結果が得られており、BTB Therapeutics, Inc.と共同で米国における大規模な第Ⅱ相臨床試験の準備が進んでいます。

本研究成果は、2025年8月4日に米国科学アカデミー紀要にオンライン掲載されました。

ADRIANAが痛みを抑えるメカニズム



ADRIANAと麻薬（オピオイド）の比較

	ADRIANA	オピオイド
鎮痛作用	強い	強い
依存性	無い	強い
重篤な副作用	無い	強い

➞ オピオイド使用の減少

1. 背景

モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬（オピオイド）は強力な鎮痛効果を有するため医療現場で広く使われますが、便秘、吐き気、眠気といった日常生活に支障をきたす副作用に加え、呼吸抑制や依存性といった重篤な副作用を引き起こす可能性があり、我が国では厳格な管理ルールに従って医師が処方します。ところが米国では、オピオイドの1種であるオキシコンチンが比較的安易に処方され、これを契機としてフェンタニルなど合成麻薬使用に手を出す人々が増加し、オピオイド依存症患者が激増しました。その結果、オピオイド過剰摂取による死亡者数は2023年には8万人を超え、「オピオイドクライシス」と呼ばれる深刻な社会問題となっています。それゆえトランプ政権では、フェンタニルの密輸を防ぐため国境警備の強化などを隣国に迫っていますが、根本的な解決を図るためには、オピオイドに代わる新たな鎮痛薬の開発が必要です。

本研究グループが見出した、オピオイドとは全く異なる作用機序で働く画期的な鎮痛薬 ADRIANA は、オピオイドクライシスから人々を救う革新的な薬剤となり得ると期待され、国際的な枠組みで臨床開発が進んでいます。

2. 研究手法・成果

生命に危機が及ぶような状況では、神経伝達物質ノルアドレナリン（NA）が分泌され、脊髄後角^{*1)}に発現する $\alpha 2A$ アドレナリン受容体を活性化することで痛みが抑えられます。ただ、 $\alpha 2$ アドレナリン受容体活性化剤デクスメドミジンを投与すると、痛みは抑えられるものの、血圧や脈拍数が不安定化する危険が高く、集中治療室など限定的な場所でのみ利用されていません。本研究グループは、NA がネガティブフィードバック制御^{*2)}によって神経シナプスなどで一定のレベルに制御されていることと、 $\alpha 2B$ アドレナリン受容体は鎮痛に直接関与していないことに着目し、 $\alpha 2B$ アドレナリン受容体を選択的に阻害すれば、脊髄後角のNAレベルを上昇させて $\alpha 2A$ アドレナリン受容体を活性化し、鎮痛効果を得られるのではないかと仮説を立てました。

従来の方法では、 $\alpha 2$ アドレナリン受容体の各サブタイプ別の活性を測るのは困難で、 $\alpha 2B$ 特異的な阻害剤は同定されていませんでした。そこで本研究グループは、TGF α シェディングアッセイという新しい研究技術を導入して、本研究グループが独自に構築した低分子化合物ライブラリーの化合物スクリーニング^{*3)}を実施し、 $\alpha 2B$ アドレナリン受容体に対する選択的阻害剤^{*4)}を、世界で初めて見出すことに成功しました。この化合物をマウスに投与した結果、予想通り、脊髄後角におけるNA分泌が有意に上昇し、本化合物は「ADRIANA (adrenergic inducer of analgesia)」と命名されました。さらに、ADRIANA を複数の疼痛モデル動物に経口投与^{*5)}したところ、モルヒネと同等以上の鎮痛効果が得られた一方で、呼吸抑制や依存性といったオピオイド特有の副作用は認められませんでした。そこで、ADRIANA の薬物動態^{*6)}や安全性に関する非臨床試験を実施した上で、本学医学部附属病院において、健常人に対する第Ⅰ相臨床試験および肺がん術後疼痛患者に対する第Ⅱ相臨床試験が医師主導で実施され、非常に有望な結果が得られました。

本研究の成果は、ADRIANA が既存薬とは異なる全く新しい作用機序で強力にヒトの痛みを抑制できることを示し、オピオイドに代わる画期的な鎮痛薬として、医療現場における疼痛管理の方法を根本的に変革する可能性があります。

3. 波及効果、今後の予定

本研究から見出された ADRIANA（治験薬名 ENDOPIN）が、非オピオイド鎮痛薬として実際に臨床現場で利用できるか検討するため、本学医学部附属病院において、健常成人を対象とした第Ⅰ相臨床試験および肺が

術後疼痛患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験が医師主導で実施され、現在までに非常に有望な結果が得られています。この成果を受けて、本学発のベンチャー企業である BTB Therapeutics, Inc.と共同で、米国における大規模な第Ⅱ相臨床試験の準備が進められています。現時点では、術後疼痛に対する効果のみが臨床的に検討されていますが、癌や変形性関節症などに伴う痛みに対しても、動物実験において鎮痛効果が確認されており、今後は適応拡大に向けて更なる開発が進められる予定です。疼痛に苦しむ多くの人々に、一刻も早く本薬剤を届けることが今後の重要な課題です。

本薬剤が実用化されれば、オピオイドに依存しない新たな疼痛管理の選択肢が提供され、医療現場におけるオピオイド使用の削減に大きく貢献できます。また、日本発の非オピオイド鎮痛薬として、多くの人々を強烈な痛みから救済するのみならず、米国、ヨーロッパ、南米などで深刻な社会問題となっている、オピオイドクライシスの解決にも寄与することが出来れば、トランプ政権も納得する大きな国際貢献になり得るでしょう。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、文部科学省/日本学術振興会 科学研究費助成事業 (JP21H05042, JP22K08282)、国立研究開発法人科学技術振興機構 JST (JPMJST2181)、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 AMED (JP20pc0101063, JP21am0101092, JP24qfb127002, JP25ak0101239, and JP25ak0101240) など多くの支援のもとに行われました。

<用語解説>

※1) **脊髄後角** (せきずいこうかく) は、脊髄灰白質のうち背側 (後側) に位置する領域で、感覚情報の処理に関与します。脊髄の横断面では、中央の灰白質が H 字型または蝶形をしており、その背側に突出した部分が「後角」と呼ばれます。後角は、触覚・温度・痛覚などの末梢からの感覚入力を受け取り、それを上位中枢 (脳) へと伝達する神経回路の中継点として機能しています。

※2) **ネガティブフィードバック制御** (負のフィードバック) は、生体の恒常性を維持するうえで重要な調節機構の一つです。例えば、ノルアドレナリンが $\alpha 2$ アドレナリン受容体に結合すると、それ以上のノルアドレナリンの放出が抑制されます。自らの作用を抑える方向に働く制御機構は、神経伝達物質などの過剰な放出を防ぐ役割を果たしています。それゆえ、阻害剤が $\alpha 2$ アドレナリン受容体に結合すると、ネガティブフィードバック制御を遮断することで、ノルアドレナリンの放出は亢進すると予想されました。

※3) **化合物スクリーニング** は、創薬研究において、多数の化合物の中から標的疾患に有効な候補化合物を効率的に見いだすための選別手法です。

※4) **選択的阻害剤** は、特定の受容体に高い選択性をもって結合し、その受容体に対する内因性リガンドの作用を阻害する薬物を指します。このような薬剤は、標的とする受容体の機能のみを抑制し、他の受容体にはほとんど影響を及ぼさないため、副作用の軽減や標的治療への応用が期待されます。

※5) **経口投与** (けいこうとうよ) は、薬剤を口から投与し、消化管を通じて体内に吸収させる投与方法です。動物実験においては、薬剤の吸収性・有効性・毒性などを評価するための標準的な投与経路として広く用いられています。経口投与は最も一般的かつ簡便な方法ですが、薬剤の物理化学的性質や実験系の目的によっては、注射 (静脈内・腹腔内など) や経皮投与など他の投与法が選択されることもあります。

※6) **薬物動態** (やくぶつどうたい) とは、薬剤が体内に投与されてから、吸収・分布・代謝・排泄されるまでの経時的な変化を示す用語です。

<研究者のコメント>

「ADRIANA の研究は着手から発表に至るまでに 13 年の歳月を要しました。基礎研究と並行して臨床試験が進展し、ADRIANA が患者さんのもとに届く日が近づいていることを、たいへん嬉しく思います。」(豊本 雅靖)

「開業医をしていた父は膀胱がんで他界しましたが、直接の死因はモルヒネによる呼吸抑制でした。ADRIANA の普及により、父のようにオピオイドの副作用で亡くなる方が減ることを心より願います。」(萩原 正敏)



萩原 正敏 特任教授



豊本 雅靖 特定准教授

<論文タイトルと著者>

タイトル：Discovery and development of an oral analgesic targeting the α 2B adrenoceptor

(α 2B アドレナリン受容体を標的とする経口鎮痛薬の開発)

著 者：豊本雅靖¹⁾、栗原崇²⁾、中川貴之^{3,4)}、井上飛鳥^{5,6)}、木村亮^{1,7)}、喜井勲^{1,8)}、澤田照夫^{1,9)}、荻原孝史^{4,6,10)}、永安一樹⁶⁾、岸貴之⁵⁾、小野木博^{1,11)}、林到炫¹⁾、浅田秀基¹⁾、岩田想¹⁾、田口純平¹²⁾、隅田有人¹²⁾、吉田優^{12,13)}、青木淳賢¹⁴⁾、細谷孝充¹²⁾、萩原正敏^{1)*}

¹⁾京都大学大学院医学研究科、²⁾鹿児島大学大学院医歯学総合研究科、³⁾和歌山県立医科大学薬学部、⁴⁾京都大学医学部附属病院、⁵⁾東北大学大学院薬学研究科、⁶⁾京都大学大学院薬学研究科、⁷⁾大阪大学大学院連合小児発達学研究科、⁸⁾信州大学学術研究院農学系、⁹⁾BTB Therapeutics, Inc.、¹⁰⁾神戸大学医学部附属病院、¹¹⁾株式会社キノファーマ、¹²⁾東京科学大学総合研究院生体材料工学研究所、¹³⁾東京理科大学先進工学部、¹⁴⁾東京大学大学院薬学系研究科

掲 載 誌：Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)

DOI：10.1073/pnas.2500006122

* 責任著者

< 参考図表 >

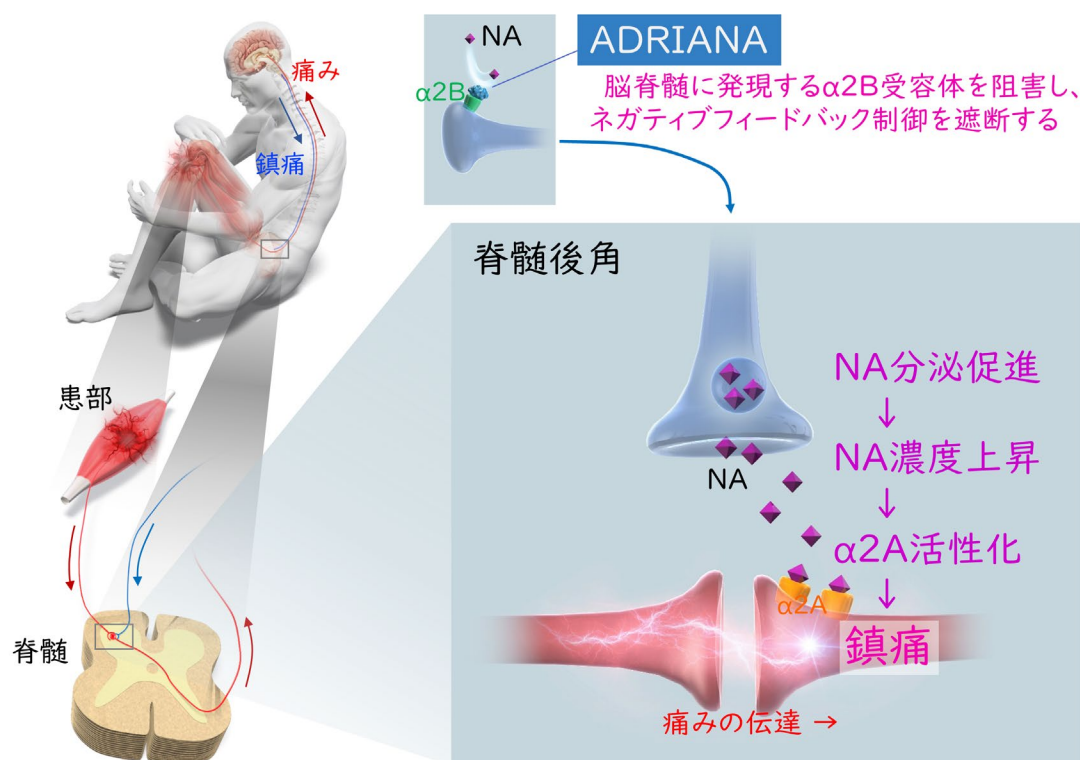


図 アドレナリン受容体 $\alpha 2B$ 選択的阻害剤 ADRIANA による鎮痛作用の分子機構

ノルアドレナリン (NA) による $\alpha 2B$ アドレナリン受容体の活性化は、ネガティブフィードバックを介してノルアドレナリン分泌を抑制しています。 $\alpha 2B$ 選択的阻害剤 ADRIANA は、このネガティブフィードバック制御を遮断することで、ノルアドレナリン分泌を促進します。その結果、脊髄後角におけるノルアドレナリン濃度が上昇して $\alpha 2A$ アドレナリン受容体を活性化し、鎮痛効果を発揮します。