

平成 30 年 10 月 29 日

報道機関 各位

骨粗鬆症治療薬クロドロン酸が、内臓痛に 効果がある可能性を世界で初めて証明

国立大学法人富山大学医師キャリアパス創造センター（第三内科）三原弘 助教と福岡歯科大学、山梨大学、岡山大学のグループは、骨粗鬆症治療薬クロドロン酸が分泌小胞内に ATP を運ぶ輸送体（VNUT）を阻害することで、内臓痛に対する新規治療薬となり得ることを世界で初めて突き止めました。本研究成果は米国時間 2018 年 10 月 26 日 14 時（東部標準時間）に『プロスワン（PLOS One）』電子版に掲載されました。

機能性ディスペプシアや、過敏性腸症候群などに代表される内臓痛を訴える患者の罹患者は世界の人口の 15-25%以上であると言われていたが、現在使用できる薬剤の有効性は 50%程度であり、更に効果の高い治療薬が求められています。本研究成果により、輸送体を標的とした全く新しいタイプの内臓痛治療薬を提案することができました。また、クロドロン酸は欧米では既承認医薬品であり、ヒトでの安全性も確認されています。既存薬再開発により、より早く研究成果が社会還元できると期待されます。

つきましては、下記にもとづき取材・報道方よろしくお取り計らい願います。

記

1. 発表内容

別紙のとおり。

2. 研究に関する取材・問合せ先

富山大学医師キャリアパス創造センター

三原弘

TEL: 076-434-7148

e-mail: mighty [at] med.u-toyama.ac.jp

【本件に関する問い合わせ先】

富山大学 医学部(医師キャリアパス創造センター)

TEL. 076-434-7148

別紙資料

1. 発表のポイント

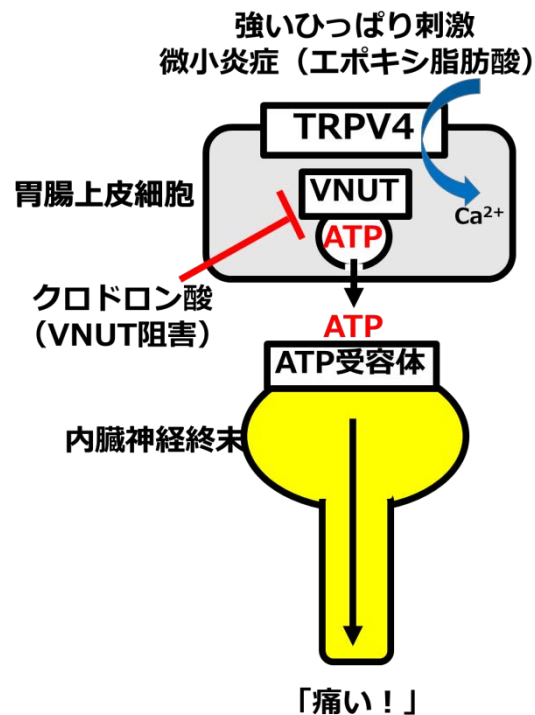
- ・消化管の内圧上昇や、微小炎症（エポキシ脂肪酸の一種）により、消化管上皮からATPが放出され、神経が活性化され内臓痛を感じると考えられる。
- ・食道上皮が伸展されると、引っ張りを感じる受容体（TRPV4、トリップ・ブイフォー）が活性化し、分泌小胞内にATPを運ぶ輸送体（VNUT）によって取り込まれたATPが放出されるが、今回、ヒトとマウスの胃腸の上皮細胞にも、TRPV4とVNUTが存在していることが判明した。
- ・骨粗鬆症治療薬クロドロン酸に、VNUTを阻害する効果があることが近年判明しているが、胃腸の上皮細胞からのATP放出もクロドロン酸で阻害されることが示された。
- ・クロドロン酸が内臓痛にも効果があり得ることが世界で初めて証明された。

2. 研究の概要

ヒトとマウスの消化管上皮に分泌小胞内にATPを運ぶ輸送体（VNUT）が存在していることが確認された。ヒトとマウスの消化管上皮には、引っ張り刺激や微小炎症物質（エポキシ脂肪酸の一種）によって活性化するTRPV4（トリップブイフォー）イオンチャネルが存在しており、活性化によってATPが放出されるものの、VNUTを特異的に阻害することが近年判明した骨粗鬆症治療薬クロドロン酸によって、このATP放出が阻害されることが確認された。これらの結果は、ATPによって調整されると考えられる内臓痛の伝達をクロドロン酸によって阻害できることが示唆され、クロドロン酸が、内臓痛に対する新規治療薬として有望であることを世界で初めて証明された。

模式図

図:クロドロン酸がVNUTを阻害して引っ張り刺激や微小炎症によるATP放出を抑制し、内臓痛に対する鎮痛効果が期待される機序



3. 発表論文

【論文名】

Involvement of VNUT-exocytosis in transient receptor potential vanilloid 4-dependent ATP release from gastrointestinal epithelium

【雑誌名】

PLOS One

【著者】

Hiroshi Mihara, Kunitoshi Uchida,
Schuichi Koizumi, Yoshinori Moriyama



4. 用語説明

<補足・用語説明>

クロドロン酸（商品名：ボネフォス）

骨粗鬆症治療薬である第一世代ビスホスホネート製剤の一つ。骨粗鬆症治療効果は弱い、副作用も少ない。近年、クロドロン酸による慢性疼痛の改善効果が、ATP 輸送体（VNUT）の阻害によるものであることが判明した。

ATP

アデノシン三リン酸の略称。一般には、エネルギー源として知られているが、神経だけでなく上皮細胞からの情報伝達物質としても作用することが近年知られるようになっている。

VNUT

小胞型ヌクレオチドトランスポーター（VNUT: Vesicular nucleotide transporter）の略称。分泌小胞内に ATP を輸送する際に働く。

5. 付記

本研究は、科学研究費 若手（B）などの支援を受けて実施された研究成果である。