

骨粗鬆症治療薬 PTH 製剤による疼痛軽減作用の解明に成功

～治療薬の適応拡大や新たな治療薬開発への貢献に期待～

ポイント

- ・骨粗鬆症治療薬 PTH 製剤による疼痛軽減作用を動物で検証，作用機序の解明に成功。
- ・PTH 製剤（テリパラチド）の神経系への作用を世界で初めて解明。
- ・治療薬の適応拡大や新たな治療薬開発の進展に期待。

概要

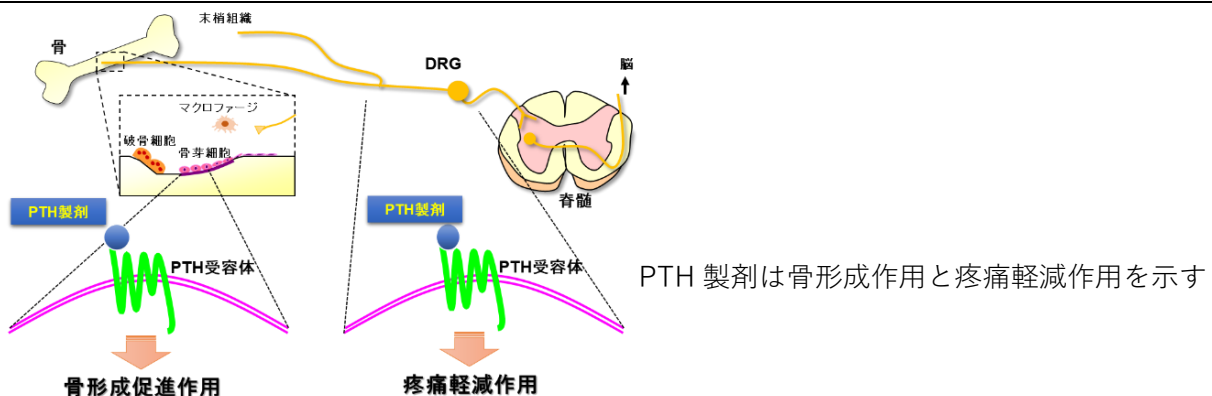
北海道大学大学院歯学研究院の飯村忠浩教授らと旭化成ファーマ株式会社の共同研究グループは、骨粗鬆症治療薬 PTH 製剤（テリパラチド）*¹による疼痛軽減作用の解明に成功しました。

超高齢社会において、骨粗鬆症や変形性関節症などを原因とするロコモティブシンドローム*²が問題となっています。これらの疾患は、患者さんの日常生活動作（ADL）*³を制限することに加えて、身体各部の痛みの原因となり、生活の質（QOL）*⁴を大きく低下させることにつながります。したがって、骨や関節の機能を改善するとともに、痛みに対する治療も重要です。骨粗鬆症治療薬のひとつである PTH 製剤は、骨の量を増やし、骨粗鬆症による骨折を予防する効果があります。さらに、疼痛を軽減する作用も報告されていましたが、この疼痛軽減作用がどのような作用機序で生じるのか、これまで十分に解明されていませんでした。

今回、研究グループは、骨粗鬆症モデルラットに PTH 製剤（テリパラチド）を投与し、疼痛軽減作用があることを検証しました。さらに、疼痛を軽減する作用は、骨の量を増やす作用よりも早く現れることに気づき、痛みを伝える感覚神経に注目して詳細に調べました。その結果、感覚神経細胞に PTH の受容体があること、PTH が作用することにより、神経細胞において痛みを軽減するために様々な物質（生体分子）が調節されることが明らかになりました。PTH は、もともと体の中のカルシウム量を調節するホルモンで、骨や腎臓に作用することはよく知られていました。しかしながら、PTH が神経系にも作用することは、世界で初めての発見です。また、本研究では、痛みを脳に伝えるための脊髄神経にも変化が現れることが明らかとなりました。

本研究のさらなる発展が、今後、ロコモティブシンドロームに対する治療選択肢の拡大や、新たな疼痛治療薬開発に繋がることが期待されます。

なお、本研究成果は 2020 年 3 月 24 日（火）公開の Scientific Reports 誌に掲載されました。



【背景】

骨粗鬆症では、背骨や手足の骨がわずかな力で骨折しやすくなり、日常生活動作（ADL）が低下します。加えて、80%以上の患者さんが背中や腰の痛みを抱えており、痛みによるADLの制限により骨や筋肉がさらに弱くなります。これが悪循環となり、患者さんの生活の質（QOL）低下が深刻化します。

骨粗鬆症治療薬であるPTH製剤（テリパラチド）は、骨の形成を促し、骨の量や強さを増すことで骨粗鬆症による骨折を予防します。また、骨粗鬆症患者さんの背中や腰の痛みが、PTH製剤による治療により改善したとの報告がなされています。しかしながら、その作用機序については十分な解析がなされていませんでした。そこで、本研究では、閉経後骨粗鬆症モデル動物である卵巣摘除（OVX）ラット及び培養神経細胞を用いて、痛覚過敏に対するPTH製剤の作用について詳細に検討しました。

【研究手法及び研究成果】

12週齢のメスのラットに卵巣摘除（OVX）により閉経後骨粗鬆症の状態を誘発し、摘除4週間後からPTH製剤（テリパラチド）を週3回、4週間投与しました。足裏への刺激に対する逃避行動（疼痛行動）を解析した結果、OVXにより痛覚過敏が発症し、PTH製剤の投与はその痛覚過敏を改善することが確認できました（図1）。また、その効果は、PTH製剤の本来の作用である骨組織への作用よりも早く、投与から数時間後で認められました。そこで、研究グループは痛みを知覚する一次感覚神経に着目し、PTH製剤による影響を詳細に解析しました。PTH受容体の分布を調べたところ、一次感覚神経の細胞体の集合である脊髄後根神経節（DRG）にPTH受容体が発現していることが観察されました（図2）。続いて、DRGから神経細胞を取り出して培養し、PTH製剤を作用させたところ、細胞内シグナルの変化が認められました。さらにDRGでの遺伝子発現を調べたところ、PTH製剤投与によって疼痛関連因子の発現が変動し、特に痛みを軽減するための分子が増加することが明らかとなりました。一次感覚神経が受けた痛み刺激は、脊髄後角を経て、脳へ伝達されますが、最近、脊髄後角のミクログリアという免疫担当細胞の活性化が、慢性的な痛みの原因の一つであることが報告されています。

今回の研究では、OVXによりミクログリアが活性化すること、PTH製剤投与がこの活性化を抑制することも明らかになりました（図3）。こうした一連の研究から、PTH製剤が骨組織のみならず、神経系細胞にも直接作用し、骨形成とは独立したメカニズムにより疼痛軽減作用を発揮することを、世界で初めて明らかにしました。

【今後への期待】

本研究は、これまで臨床的に報告されていたPTH製剤（テリパラチド）による疼痛軽減作用に、科学的な考察を与えました。本研究の発展により、ロコモティブシンドロームに対する治療選択肢の拡大や、新たな疼痛治療薬開発に繋がることが期待されます。

論文情報

論文名 Teriparatide relieves ovariectomy-induced hyperalgesia in rats, suggesting the involvement of functional regulation in primary sensory neurons by PTH-mediated signaling (テリパラチドはラットの卵巣摘除による痛覚過敏を一次感覚神経へのシグナルを介して軽減する)

著者名 田中智哉^{1,2}, 高尾亮子¹, 高倉 綾^{1,2}, 島津由香里¹, 中津川桃子¹, 伊藤彰敏¹, 李智媛^{2,3}, 川崎 幸¹, 飯村忠浩^{2,3} (1旭化成ファーマ株式会社医薬研究センター, 2北海道大学大学院歯学研究院薬理学教室, 3愛媛大学プロテオサイエンスセンター)

雑誌名 Scientific Reports (自然科学と健康科学の専門誌)

DOI 10.1038/s41598-020-62045-4

公表日 2020年3月24日(火)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院歯学研究院 教授 飯村忠浩 (いいむらただひろ)

TEL 011-706-4245 FAX 011-706-4247 メール iimura@den.hokudai.ac.jp

URL <https://www.den.hokudai.ac.jp/faculty/yakuri>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

【参考図】

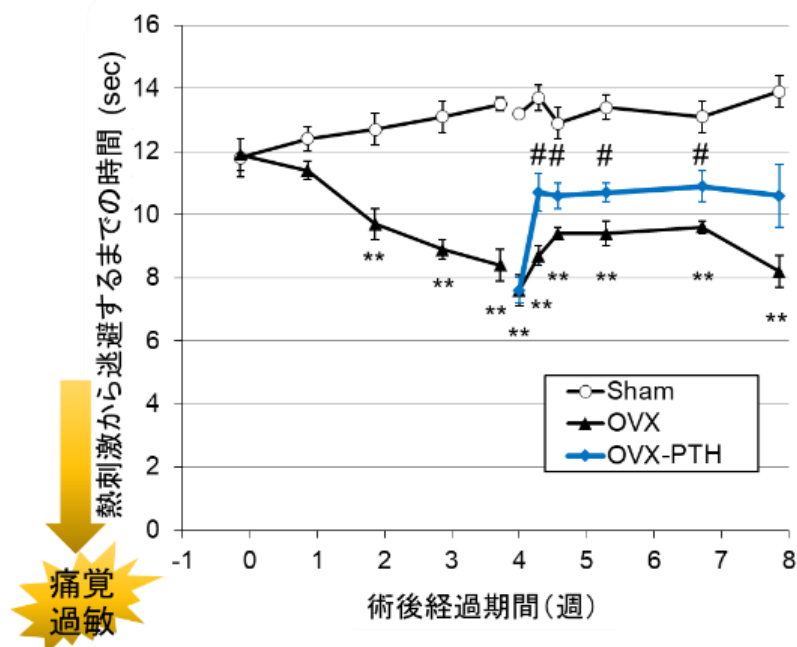


図1: PTH製剤(テリパラチド)の投与(青)により痛覚過敏が改善

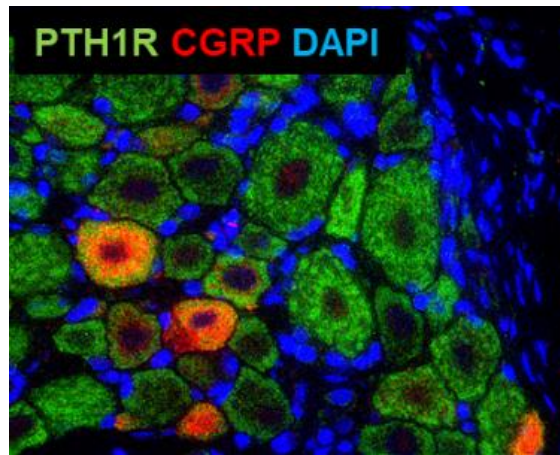


図 2：DRG の神経細胞において PTH 受容体（緑）の発現を確認

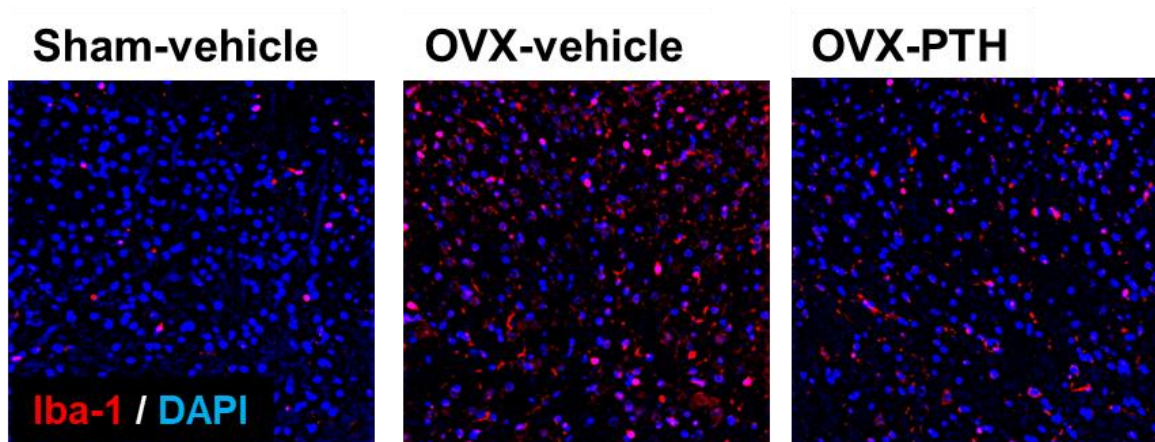


図 3：脊髄後角において、PTH 製剤（テリパラチド）の投与によりミクログリア（赤）が減少

【用語解説】

- *1 PTH 製剤（テリパラチド） … ヒト副甲状腺ホルモン（PTH）の活性断片を化学合成により製造された骨粗鬆症治療薬であり、間欠的な投与により骨芽細胞を活性化させ、骨形成促進作用を示す。
- *2 ロコモティブシンドローム … ロコモティブシンドローム（略称：ロコモ、運動器症候群）は筋肉、骨、関節、軟骨、椎間板といった運動器の障害のために移動機能の低下をきたした状態のことである。骨粗鬆症、変形性関節症、関節リウマチなどが原因疾患に含まれる。
- *3 日常生活動作（ADL） … 日常生活を送るために最低限必要な日常的な動作のことであり、主に食事、排泄、整容、移動、入浴などの動作を示す。
- *4 生活の質（QOL） … 治療や療養生活を送る患者さんの身体的、精神的、社会的活動を含めた生活に対する総合的な満足度を意味する。