

課題名（公開可能な）	難治性疼痛克服に向けた新規脂質シグナル修飾薬の開発
研究代表者と所属	上園保仁 支持療法開発分野
共同研究者と所属	宮野加奈子（ 研究所 がん患者病態生理研究分野 ） 進藤英雄、白石成二（国立国際医療研究センター）

	Novelty	Speed	Capacity	Versatility	Cost	Human sample
Evaluation methods & systems		○	○			
Novel original cell lines						
New target identification	◎				×	
Platform technologies			○			
Compounds, Antibody, etc	○				×	

Strongest point=◎ Strong point=○ Weak point=×

対象疾患	慢性疼痛を有する（既存の鎮痛薬が効かない）がん患者
アセットの概要	国立国際医療研究センター進藤英雄先生との共同研究により、PAF（platelet activating factor）シグナルループが慢性疼痛を惹起すること、また PAF 合成酵素ノックアウトマウスは慢性疼痛を形成しないことを明らかにし、PAF 合成酵素阻害剤が新たなシーズになることを見出した。
関連する研究費（申請中を含む）	AMED 次世代がん医療創生研究事業（平成 28～30 年度）
論文、特許、共同研究、grant	Shindou H, et al., FASEB J, 31: 2973, 2017. 特許は not yet。脂質アッセイ法を確立（迅速、大量、High sensitivity）。

目標

血小板活性化因子 (Platelet activating factor: PAF) を介する Pain Loop の遮断が神経因性疼痛などの難治性疼痛を改善することを明らかにする。

当分野確立の神経因性疼痛モデル動物等を用いて、PAFより活性化された Pain Loop を遮断する鎮痛薬の効果の解析を行う。

- 1) PAF産生酵素ノックアウトマウスを用いてのPAF Pain Loopの解析、
- 2) siRNA PAF合成酵素ノックダウンマウスを用いての鎮痛効果の解析、
- 3) 細胞を用いたPAF Pain Loopの詳細なメカニズムを解析し、

PAF Pain Loop遮断が鎮痛をきたすというProof of conceptを確立する。

展望

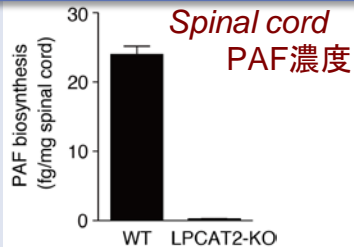
NSAIDs、オピオイドに続く「PAF Pain Loop遮断による鎮痛薬」という新規カテゴリー系薬剤を開発し、企業導出の後、上市をめざす。

持続する疼痛を抑える新規鎮痛薬の開発

PAF synthase 2 (LPCAT2) ノックアウトマウスは神経因性疼痛モデルにおいて痛みを感じない

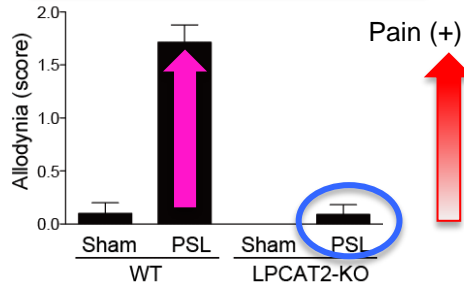
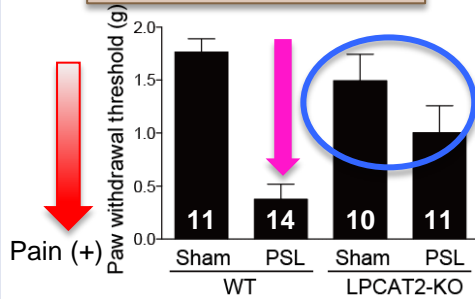
神経因性疼痛モデル作成

score
2 w



Mechanical Allodynia

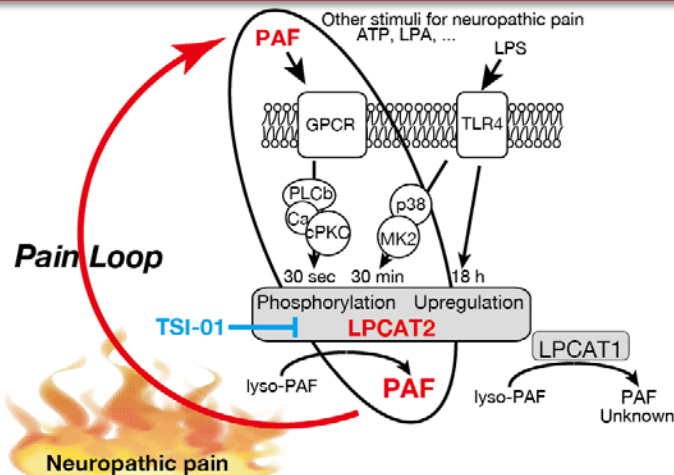
Allodynia Test by a brush



manuscript in preparation, 2016.

n = 10~14 Mean + SE

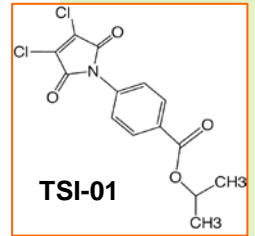
神経因性疼痛の痛みの維持にPAFが関与する (仮説)



LPCAT2を特異的に阻害する薬物のスクリーニング

Steps	Methods	Hit Compounds	Hit Criteria
1	Main activity (384-well plates, HTS) (a)	174,131	60 ≤ (a) < 120% inhibition Δ Intensity* ≤ 5,000
2	Main activity (96-well plates, LC-MS/MS) (a)	1,794	(a) ≥ 45% inhibition
3, 4	Enzymatic selectivity (96-well plates, LC-MS/MS) (b),(c)	617	(b) and (c) ≤ 25% inhibition [(a) - (b)] and [(a) - (c)] ≥ 45% inhibition
5	Dose dependency (96-well plates, LC-MS/MS) (a)-(d)	32	IC ₅₀ (a) < 20 μM IC ₅₀ (b) and (c) > 20 μM IC ₅₀ (b)/(c) and (c)/(a) > 10
6	0.4% BSA assay (test tubes, LC-MS/MS) (a)	24	(a) > 50% inhibition
7	Species difference (test tubes, LC-MS/MS) (a)-(d)	13	(a) ≥ 50% inhibition
8	Cell viability (96-well plates, colorimetric)	13	IC ₅₀ > 20 μM
9	Cell-based assay (24-well plates, LC-MS/MS)	10	IC ₅₀ < 50 μM
		2	

Open Innovation Center for Drug Discovery, The Univ. of Tokyo, Japan



Tarui M., et al *J Lipid Res*, 55: 1386-96, 2014

- 神経因性疼痛モデルマウスにTSI-01を授与すると痛みが抑制される!
- PAF合成酵素2の阻害薬は慢性疼痛の軽減に関与する可能性大

特許取得(予定): 新規リガンドスクリーニング法
新規リガンドの物質特許

平成28年度AMED「次世代がん医療創生研究事業」に採択 (平成28~32年度)