

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

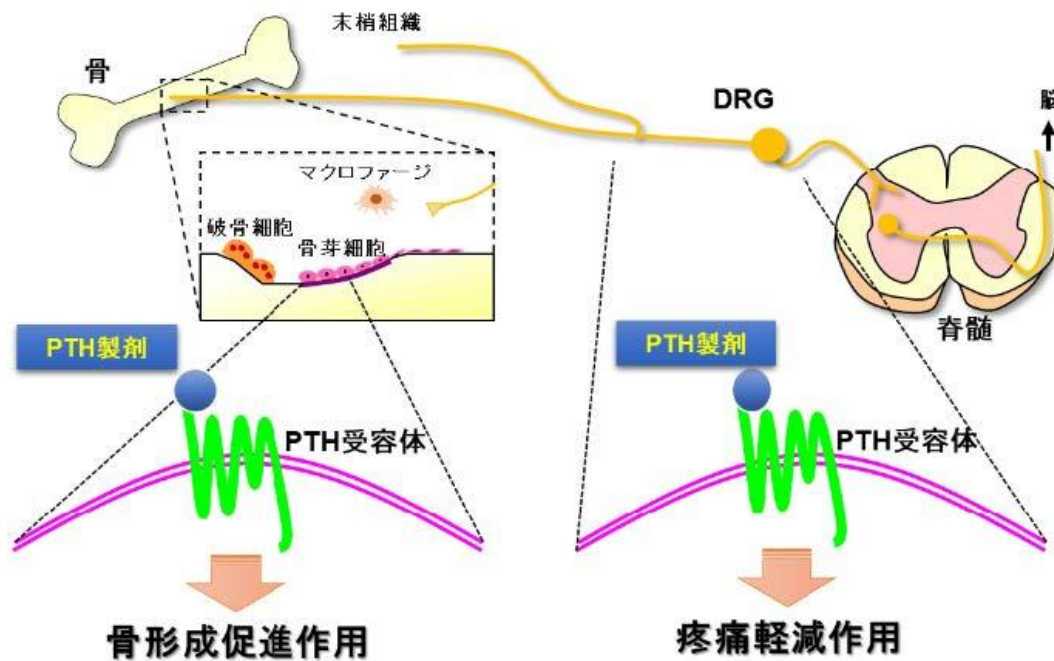
北海道大学大学院歯学研究院の飯村忠浩教授らと旭化成ファーマ株式会社の共同研究グループは、骨粗鬆症治療薬 PTH 製剤（テリパラチド）による疼痛軽減作用の解明に成功しました。

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）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）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。



PTH 製剤は骨形成作用と疼痛軽減作用を示す

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)。

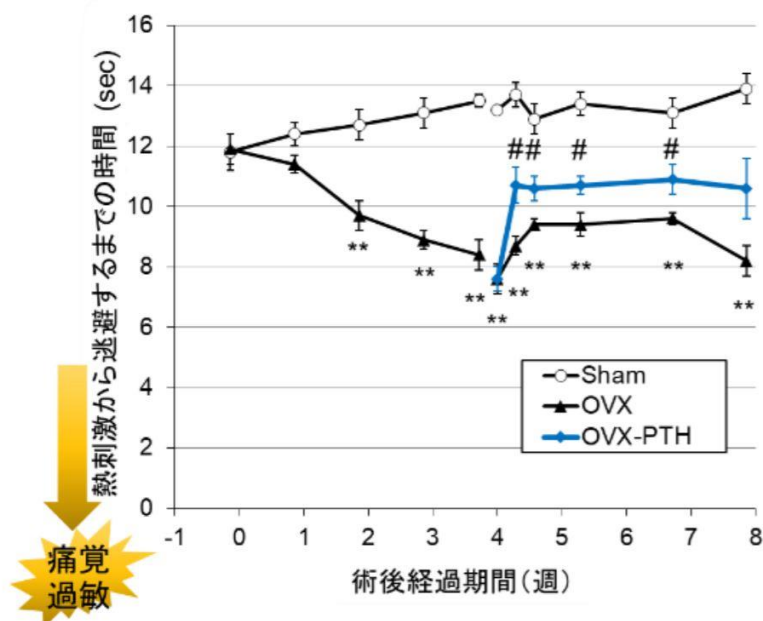


図 1: PTH 製剤 (テリパラチド) の投与 (青) により痛覚過敏が改善

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)。

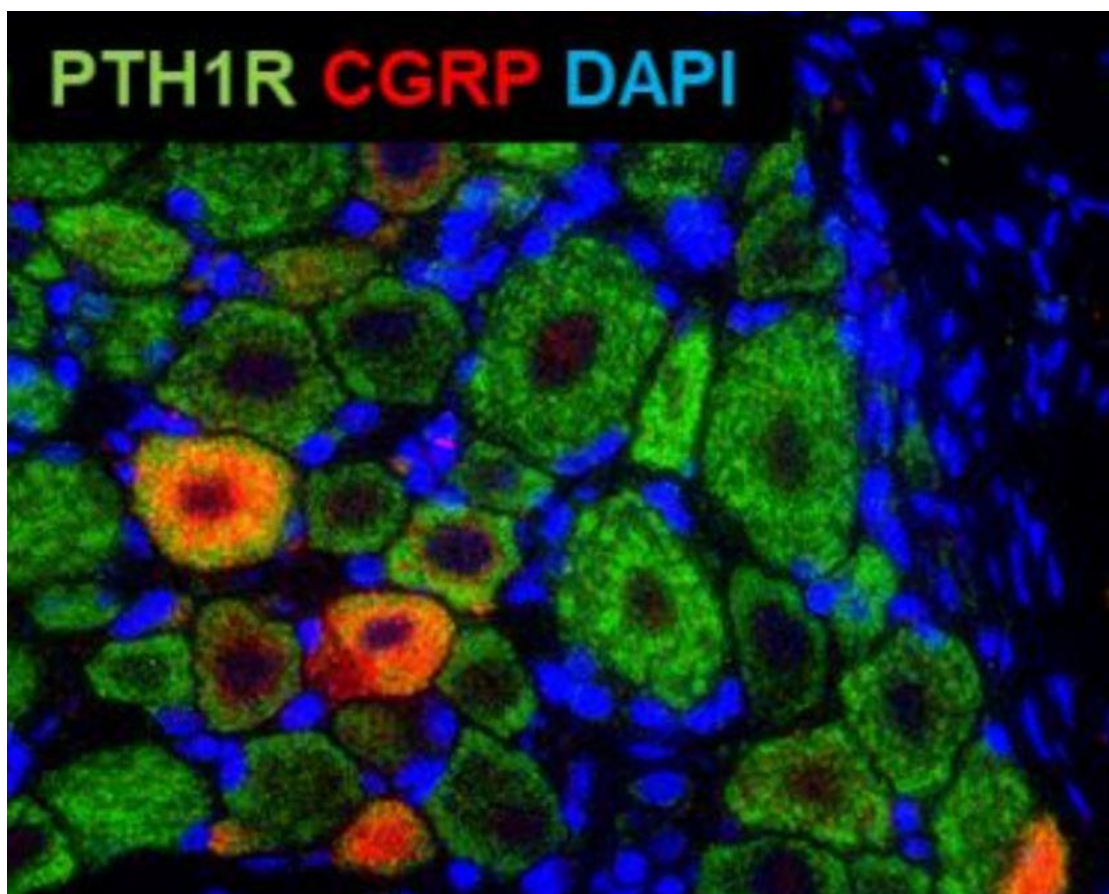


図 2 : DRG の神経細胞において PTH 受容体 (緑) の発現を確認

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)。

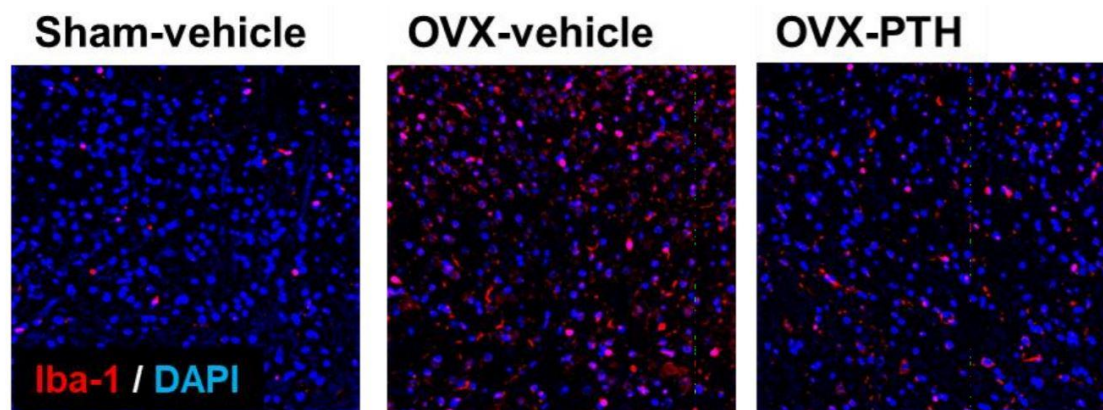


図 3：脊髄後角において、PTH 製剤（テリパラチド）の投与によりミクログリア（赤）が減少

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。

論文情報

タイトル 名 Teriparatide relieves ovariectomy-induced hyperalgesia in rats, suggesting the involvement of functional regulation in primary sensory neurons by PTH-mediated signaling

雑誌 Scientific Reports

DOI : 10.1038/s41598-020-62045-4

日本語原文 https://www.hokudai.ac.jp/news/200327_pr.pdf

文 JST 客観日本編集部

