

文部科学記者会、科学記者会、名古屋教育医療記者会、名古屋市政記者クラブ
と同時発表

名古屋市立大学事務局企画広報課広報係
〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1
TEL:052-853-8328 FAX:052-853-0551
MAIL: ncu_public@sec.nagoya-cu.ac.jp
HP URL : <http://www.nagoya-cu.ac.jp/>

トリカブトの根から神経障害性疼痛に有用な化合物を発見

研究成果は

国際民族薬物学会 (International Society for Ethnopharmacology) が発行する「Journal of Ethnopharmacology (ジャーナル・オブ・エスノファーマコロジー)」に
電子速報版として 2019 年 4 月 8 日に掲載

名古屋市立大学大学院薬学研究科の牧野 利明 教授、大澤 匡弘 准教授は、トリカブトの根から神経障害性疼痛に有効な化合物を発見しました。本研究は、国際民族薬物学会が発行する「Journal of Ethnopharmacology (ジャーナル・オブ・エスノファーマコロジー)」に電子速報版¹⁾として 4 月 8 日に公開されました。

【本研究成果のポイント】

- 中国伝統医学、漢方医学では、トリカブトの根を冷えや虚労、寒さを伴う痛みに対して使用する。
- しかし、トリカブトの根は毒性が高いため、実際には加熱による減毒処理後に利用される。
- 今回、発見した化合物、ネオリンは、従来の鎮痛薬が効きにくい神経障害性疼痛に対して有用性を示すことを動物実験で確認した。これまで知られていたトリカブトの根に含まれる鎮痛活性成分 (= 毒性成分の加熱による分解産物) は、神経障害性疼痛に対しては無効であった。
- ネオリンは、トリカブトの根を加熱、減毒処理しても、その含量に変化は見られなかった。
- 以上のことから、トリカブトの根を減毒処理したものは、神経障害性疼痛治療薬として有用と考えられる。また、ネオリンをリード化合物とした新しい神経障害性疼痛治療薬の開発が期待できる。

【背景】

トリカブトは毒草として有名な植物の一つですが、中国伝統医学、漢方医学では、トリカブトの根を「ブシ」という名の生薬として、冷えや虚労、寒さを伴う痛みに対して利用しています。トリカブトの毒性成分は、アコニチン、メサコニチンの呼ばれる化合物で、メサコニチンには強い鎮痛活性が報告されています。しかし、メサコニチンは鎮痛活性に加え毒性も強いことから、実際に使用されることはありません。トリカブトの根に対しては、古くからさまざまな減毒処理法が開発されていて、現在では加熱 (高温高圧) 処理が一般的です。メサコニチンは、この加熱処理によりベンゾイルメサコニンという化合物に分解され、毒性が約 1000 分の 1 まで減弱します。加熱処理したトリカブトの

根（「加工ブシ」と呼ばれています）は、生薬として比較的安全に使用できるようになっていますので、それを含む製剤が、一般用または医療用医薬品として市販されています。

しかし、ベンゾイルメサコニンの鎮痛活性は、メサコニチンの約 1000 分の 1 であることから、加工ブシの鎮痛薬としての有用性については疑問をもたれることもありました。しかし、実際の医療現場では、加工ブシは痛みを緩和するために現在でもよく使用されています。

本研究グループでは、伝統医学理論においてトリカブトの根が対象とする痛みが「寒さを伴う痛み」とされていることに着目し、トリカブトの根が冷痛覚過敏などを含む神経障害性疼痛に対して有用である可能性を考えました。神経障害性疼痛は、様々な原因により神経が障害されることで、神経が敏感になり、軽微な刺激でも痛みを感じる状態であり、従来からの鎮痛薬が無効であることが多いため、治療薬の開発が求められています。

【内容】

研究グループは、抗がん薬であるオキサリプラチン²⁾やパクリタキセル¹⁾をマウスに注射したときに生じる神経障害性疼痛による痛み反応に対して、加熱処理したトリカブトの根（加工ブシ）のエキスが有効であることを認めました（図1）。次に、加工ブシからその有効成分を探索したところ、これまで薬理作用がほとんど報告されていないネオリンという化合物を発見しました（図2）。ネオリンは、オキサリプラチンやパクリタキセルを投与したマウスにみられる神経障害性疼痛を改善する作用を有していました¹⁾（図3上、中）。

また、別の研究グループによる、坐骨神経を傷つけることによって生じる神経障害性疼痛に対して加工ブシが有効であったという報告³⁾から、そのマウスモデルに対してネオリンを作用させたところ、ネオリンは痛みの感受性を正常な状態まで改善させました¹⁾（図3下）。

これまで加工ブシの鎮痛活性成分として知られていたベンゾイルメサコニンは、以上の神経障害性疼痛モデルに効果を示しませんでした¹⁾（図3）。

生のトリカブトの根を、時間を変えて加熱処理したところ、毒性成分であるメサコニチン含量の減少と、その分解産物であるベンゾイルメサコニン含量の増加を認めたのに対して、ネオリンの含量には変化がなく、ネオリンは加熱により分解されない化合物でした。また、市販されている加工ブシ製剤中のネオリンの含量には、4 倍程度のバラツキがありました¹⁾。

これらのことから、加工ブシの神経障害性疼痛に対する有効成分は、加熱により減毒処理しても残る化合物であるネオリンであることが強く示唆されました。神経障害性疼痛に対しては、ネオリンの含量の高い加工ブシ製剤を選ぶことで、その有用性を高めることが出来ると考えられました。

【用語解説】

- [1] 神経障害性疼痛：裂傷などの外的な要因、抗がん薬の副作用などの内的な要因によって、神経が損傷することで神経が敏感になり、痛み信号がたくさん伝わるために生じる痛み。神経障害性疼痛の患者さんは、正常の人では痛みとして感じることはない、ドアノブに触っただけ、風に当たっただけ、水に触れただけ、などの弱い刺激を痛みとして感じてしまうため、日常生活が困難となる。
- [2] 加工ブシ：日本で使用される医薬品の規格を定めている公定書、日本薬局方では、「ハナトリカブト又はオクトリカブト（キンポウゲ科）の塊根を以下の加工法により製したもの：1. 高压蒸気処理により加工する。2. 食塩、岩塩又は塩化カルシウムの水溶液に浸せきした後、加熱又は高压蒸気処理により加工する。3. 食塩の水溶液に浸せきした後、水酸化カルシウムを塗布することにより加工する。」とされ、毒性成分であるアコニチン（50%致死量、1.8 mg/kg）、メサコニチン（同 1.9 mg/kg）の含量の上限が決められ、安全性が確保されている。中国伝統医学では、温裏祛寒

(からだか芯から冷えている状態を温める)、回陽救逆(病気が進行して末期の状態となっているのを改善する)、散寒止痛(寒さを伴う痛みを解消する)と目的として使用される。日本では、それを含む製剤が「鎮痛、強心、利尿」を適応とする一般用、医療用医薬品として使用されている。

- [3] オキサリプラチン:白金製剤に分類される抗がん薬である。名古屋市立大学薬学部、喜谷 喜徳 名誉教授らによって合成および抗がん性の発見がなされ、大腸がんにおける第一選択薬となっている。高頻度で末梢神経障害による神経障害性疼痛の副作用が起こり、その副作用の重篤さのために治療を断念する機会も多い。
- [4] パクリタキセル:タイヘイヨウイチイと呼ばれる植物の樹皮から発見された抗がん薬で、卵巣がん、非小細胞肺癌、子宮体がんなどに使用される。オキサリプラチンと同様、副作用として末梢神経障害を高頻度で起こす。

【原著論文¹⁾】

本研究は、国際民族薬物学会が発行する「Journal of Ethnopharmacology (ジャーナル・オブ・エスノファーマコロジー)」に電子速報版として2019年4月8日に公開されました。

論文タイトル: Neoline is the active ingredient of processed aconite root against murine peripheral neuropathic pain model, and its pharmacokinetics in rats

(加工ブシのマウス末梢神経障害性疼痛モデルに対する有効成分はネオリンであり、その体内動態もラットで検討した)

著者: Yohei Tanimura, Masato Yoshida, Masahiro Ohsawa, Toshiaki Makino

共同研究/協力施設: 名古屋市立大学大学院薬学研究科

【謝辞】

本研究は、JSPS 科学研究費基盤研究C(16K08298)の助成を受けて行われました。謹んで深謝いたします。

【引用文献】

- 2) Toshiaki Suzuki, Keisuke Miyamoto, Naomi Y. Okoyama, Mayuko Sugi, Akina Kagioka, Yuka Kitao, Takumi Adachi, Masahiro Ohsawa, Hajime Mizukami, Toshiaki Makino. Processed aconite root and its active ingredient neoline may alleviate oxaliplatin-induced peripheral neuropathic pain. *J. Ethnopharmacol.* 186, 44–52, 2016.
- 3) Keisuke Shibata, Takeshi Sugawara, Kayoko Fujishit, Youichi Shinozaki, Takashi Matsukawa, Tsutomu Suzuki, Schuichi Koizumi. The astrocyte-targeted therapy by bushi for the neuropathic pain in mice. *PLoS One* 6, e23510, 2011.

《研究全般に関するお問い合わせ先》

名古屋市立大学大学院薬学研究科

教授 牧野利明

〒467-8603 名古屋市瑞穂区田辺通3-1

E-mail: makino@phar.nagoya-cu.ac.jp

図1 オキサリプラチン、パクリタキセルによる神経障害性疼痛に対する加エブシの作用

縦軸の「痛覚の閾値」は、神経障害性疼痛の程度を示し、値が低くなるほど弱い刺激に反応したことを示す。左がオキサリプラチン、右がパクリタキセルをマウスに腹腔内投与したとき。それぞれ、3日目以降で痛覚の閾値が低くなり、弱い刺激でも痛み刺激を感じていることから、神経障害性疼痛を生じたことが示された。このマウスに加エブシを経口投与すると、オキサリプラチンでは5日目、パクリタキセルでは9日目で、有意な改善が認められた。データは平均 ± 標準誤差 ($n = 6\sim 7$) で示し、 $\#p < 0.05$, $\#\#p < 0.01$, $\#\#\#p < 0.001$ vs 抗がん薬投与前の値、 $**p < 0.01$, $***p < 0.001$ vs 抗がん薬のみの群での値との間で、統計学的に有意差があることを示す。

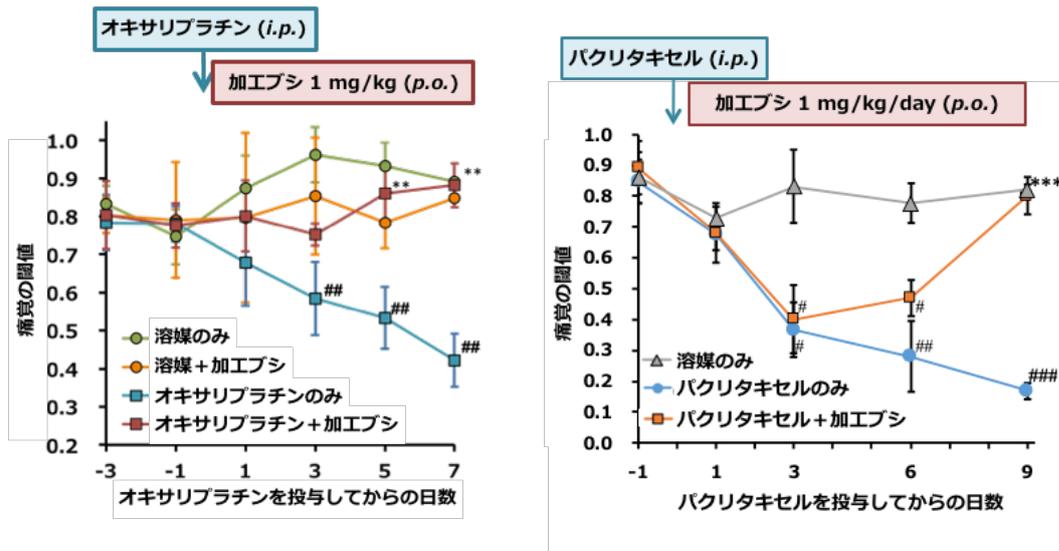


図2 ネオリンの構造式

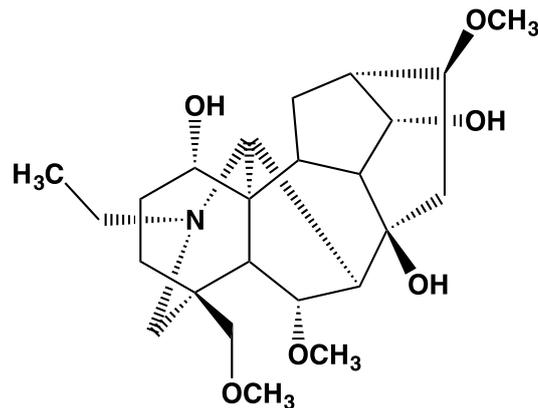


図3 オキサリプラチン、パクリタキセル、坐骨神経部分結紮による神経障害性疼痛に対するネオリンとベンゾイルメサコニンの作用

痛覚の閾値は、神経障害性疼痛の程度を示し、値が低くなるほど弱い刺激に反応したことを示す。(上)がオキサリプラチン、(中)がパクリタキセルをマウスに腹腔内投与したとき、(下)がマウスの坐骨神経部分結紮手術を施したときのグラフを示す。ネオリンまたはベンゾイルメサコニンは、オキサリプラチン、パクリタキセルを投与した直後から、坐骨神経部分結紮手術ではその7日後から、1日1回、マウスに皮内投与して飼育した。オキサリプラチンでは、3日目から、パクリタキセルでは6日目から、ネオリンによる有意な神経障害性疼痛改善作用が認められている。坐骨神経結紮では、6日目から痛覚閾値の低下が認められているが、ネオリンの投与により、その12日目以降から有意な改善作用が認められていた。データは平均 ± 標準誤差 ($n = 6$) で示す。(上)、(中)のグラフでは、 $##p < 0.01$, $###p < 0.001$ vs 抗がん薬投与前の値、 $***p < 0.001$ vs 抗がん薬のみの群での値との間で、統計学的に有意差があることを示す。(下)のグラフでは、 $##p < 0.01$, $###p < 0.001$ vs コントロール群との値との間で、統計学的に有意差があることを示す。

