

## ■ テーマ名

# 長鎖脂肪酸受容体 GPR40/FFAR1 を標的とした疼痛治療薬の開発

## ■ キーワード

長鎖多価不飽和脂肪酸、ドコサヘキサエン酸 (DHA)、GPR40/FFAR1、抗侵害作用、疼痛制御機構

## ■ 研究の概要

脂肪酸は生体にとって必要不可欠な栄養素であるだけでなく、シグナル分子としての機能を担っている。脂肪酸由来の様々な因子が疼痛や炎症に関与していることが明らかになりつつある。これまでに n-3 系脂肪酸が線維筋痛症や熱症に伴う神経障害性疼痛 (Clin. J. Pain., 2010) などの難治性疼痛を抑制することや関節リウマチ (Nutrition, 2005; Pain, 2007) などの炎症性疼痛を抑制するとの報告があり、脂肪酸シグナルが痛みの抑制に関与している可能性が示されている。

近年、ドコサヘキサエン酸 (DHA) のような長鎖脂肪酸が作用する受容体 GPR40/FFAR1 が発見された。これら受容体は中枢神経系領域において高発現しているにも関わらず、その生理的な意義やその役割はこれまで不明であった。私達は最近 GPR40/FFAR1 のアゴニスト GW9508 の脳室内投与によって、 $\beta$ -エンドルフィンの遊離を介し痛みを抑制すること (Brain Res., 2012)、さらに脳内の脂肪酸-GPR40/FFAR1 を介したシグナル機構が、生体内の疼痛制御に関与していることを提唱している (Br J Pharmacol., 2015)。

我々は「神経障害性疼痛時に脳内の脂肪酸-GPR40/FFAR1 シグナルの機能破綻がその後の痛みの慢性化に関係する。」との仮説をもとに研究を展開している。

## ■ 他の研究/技術との相違点

脳内 GPR40/FFAR1 の新たな生理機能として「中枢性疼痛制御」に着目した点

## ■ 今後の展開、実用化へのイメージ

「長鎖脂肪酸受容体 GPR40/FFAR1 が疼痛制御において重要な役割を演じている」との我々の仮説は世界的に注目されている。特に、健康食品等で良く知られている DHA が、GPR40/FFAR1 を介した新規疼痛制御機構において、重要な役割を果たしているとの知見は、他に類を見ず独創性に富んでいるとの高い評価を受けている。以上、難治性疼痛の緩和に対する新規戦略の開発に貢献できるとの観点から鑑みても、本研究の遂行は社会的な意義が非常に高いものと考えられる。さらに、新規疼痛治療薬の開発は社会のニーズの一つでもあるので、本研究シーズがそれらに対して、新たな戦略の一つにもなると期待される。

### 【今後の展開】

- ① 慢性疼痛における長鎖脂肪酸受容体 GPR40 の役割とその意義に関する研究
- ② 慢性疼痛時における脳内脂肪酸組成のイメージング解析

【研究の発展性】 脳内脂肪酸-GPR40/FFAR1 シグナルの活性化機構を証明することによって、これまでの疼痛治療薬とは違った全く新しい疼痛治療薬の開発へと発展でき、社会的にも多大なインパクトを与えることが予想される。またこれらを標的とした、新しい診断バイオマーカーの同定や個別化医療にも貢献できる可能性が期待される。

## ■ 関連業績 (特許・文献)

1. Nakamoto K, Nishinaka T, Sato N, Aizawa F, Yamashita T, Mankura M, Koyama M, Kasuya Y, Kasuya F, Tokuyama S. The activation of supraspinal GPR40/FFAR1 receptor signalling regulates the descending pain control system. Br J Pharmacol. 2015;172:1250-62. (査読)
2. Nakamoto K, Nishinaka T, Sato N, Mankura M, Koyama Y, Kasuya F, Tokuyama S. Hypothalamic GPR40 Signaling Activated by Free Long Chain Fatty Acids Suppresses CFA-Induced Inflammatory Chronic Pain. PLoS One. 2013;8:e81563. (査読)
3. Nakamoto K, Nishinaka T, Ambo A, Mankura M, Kasuya F, Tokuyama S. Involvement of the long-chain fatty acid receptor GPR40 as a novel pain regulatory system. Brain Res. 2012;1432:74-83. (査読)

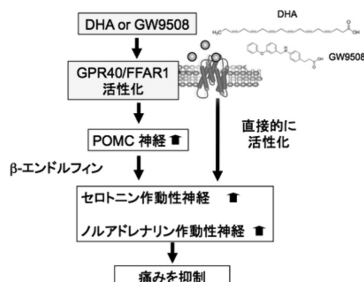


図1. GPR40/FFAR1 を介した抗侵害作用機序仮説