

オピオイドの鎮痛作用増強と 耐性獲得抑制のためのペプチド薬剤

Peptide drugs for enhancing opioid analgesia and suppressing tolerance development

膜協同性ユニット Membrane Cooperativity Unit

ポストドクトラルスカラー Postdoctoral Scholar

チョウ ペン (周 鵬)



OIST

OKINAWA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY GRADUATE UNIVERSITY
沖縄科学技術大学院大学

現状と市場の問題点

Market problem

オピオイドは重度の疼痛を緩和するための事実上唯一の薬だが、以下の問題が知られている

Opioids are basically the sole medicine for treating severe pain, but

1) **耐性** → 過剰摂取

Tolerance Overdose

2) **中毒**

Addiction

3) その他の副作用

Other side effects

→ 有効な薬や方策はない

No medicine or strategy is available

現状と市場の問題点

Market problem

消費者 / 顧客

Consumer Customer

- がん患者（高用量のオピオイド治療に抵抗がある） Cancer/poor-risk patients
 - がん専門医、医師 Oncologists/doctors
 - 製薬メーカー Pharma manufacturers

理由と動機

Reason and motivation

- オピオイドを使用したより安全な疼痛治療の市場は、絶対に必要
The market for **better/safer** pain management employing opioids
 - 2020年は6,000億円、2030年には1兆円越えの予想
\$4.4 billion in 2020, \$6.1 billion expected in 2030

→ 市場規模は大きい



従来技術とその問題点

Existing technologies and their problems

現在の医療での対処方法と問題点 Current clinical strategies

(1) オピオイドローテーション Opioid rotation

→ 交差耐性・効果が低い **Opioid rotation** leads to cross-tolerance

(2) オピオイド拮抗薬 Opioid antagonist drugs

→ FDA 承認の拮抗薬（ナロキソン、ブプレノルフィン、ナルトレキソン）は、オピオイド過剰摂取症状の短期の緩和には有効だが、長期にわたる耐性治療には有効ではない
FDA-approved antagonist drugs (naloxone, buprenorphine, and naltrexone) are only useful for rapidly reversing opioid overdose symptoms but not for the long-term tolerance treatment

長期（例えば1週間以上）のオピオイド療法は耐性発現と過剰摂取のリスクを伴う：
新薬が絶対に必要

The long-term opioid therapy (such as longer than a week) is performed with the risk of tolerance development and overdose → **new drugs** are absolutely needed

新技術の特徴

Key aspects of our technology

オピオイド補助薬（ペプチド薬剤）

Opioid potentiators (Peptide drugs)

(1) オピオイドの鎮痛効果を増強

Enhance the analgesic efficacy of opioids

(2) オピオイドへの耐性を抑制

Suppress resistance development to opioids

→ (3) オピオイドの低用量化

Lower opioid doses

→ (4) 依存性などの副作用を低減

Lower addictivity and other side effects

その他の利点

- 臨床用オピオイドに特化
- 低毒性
- 製造と在庫管理が容易



OIST

新技術の特徴・従来技術との比較

Key aspects of our technology and comparison with the existing technologies

Techniques to suppress the tolerance	(低毒性) Low Toxicity	(受容体特異性) OR specificity	(鎮痛増強) Analgesia Enhance.	(高溶解性) High solubility	(脳への配達) Brain delivery	(投与法) Treatment methods
Currently existing tech (現存技術)						
Antagonists Ref: US20040186081A1	✗	✓	✗	✓	✓	Oral
Immunomodulatory drugs Ref: US10519207B2	✗	✗	✗	✓	✓	Oral
Peptide Ref: CN102580091B	✓	✓	✗	✗	✗	Lumbar puncture
Our invention						
Peptide	✓	✓	✓	✓	✓	IV, nasal spray, oral thin film



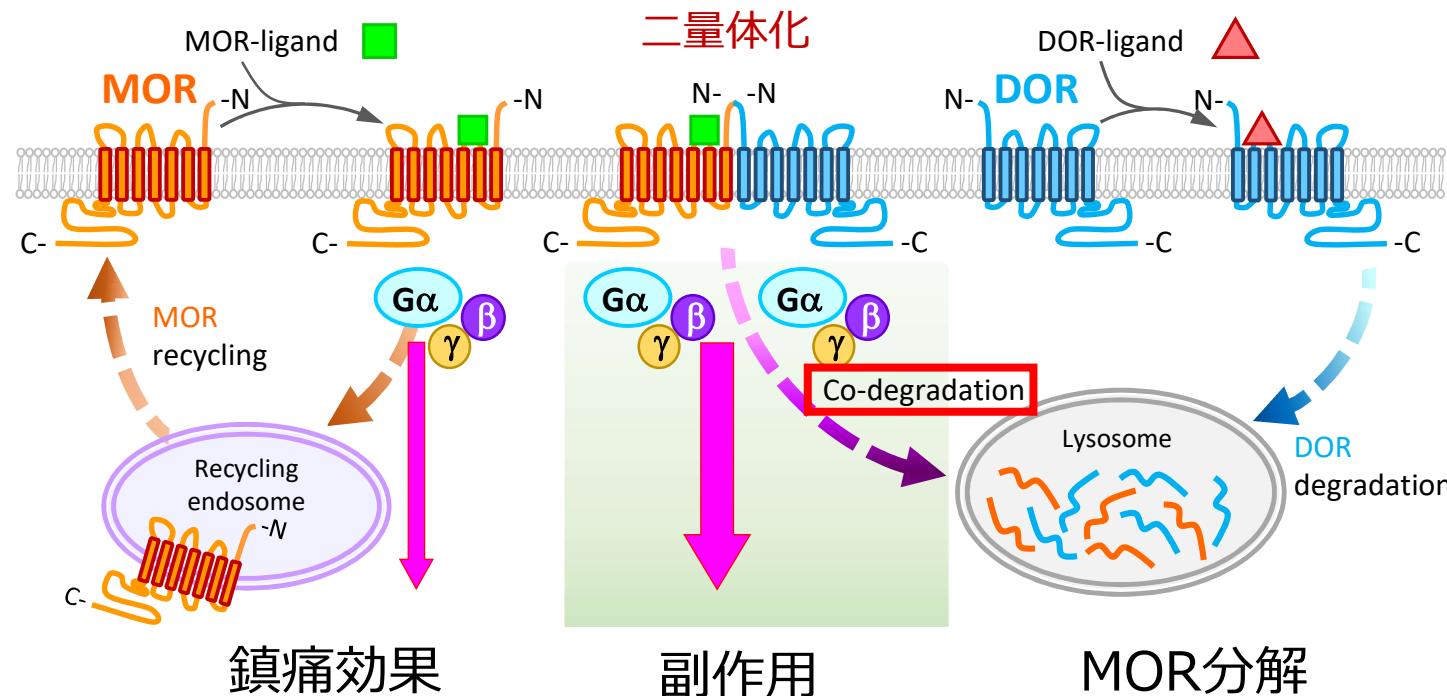
作用機序

Mechanism of Action

- 神経細胞表面のオピオイド受容体に結合
モルヒネ： μ -オピオイド受容体 (MOR)
- もう一つの受容体： δ -オピオイド受容体 (DOR)
- Opioid receptor (OR):
key receptor for morphine
 μ -opioid receptor (MOR)
- Another OR called δ -OR (DOR).

MOR-DOR のヘテロ二量体は細胞表面の MOR を減少させる → 耐性の発現

Heterodimers of MOR-DOR decrease MOR on the cell surface, which leads to tolerance



作用機序

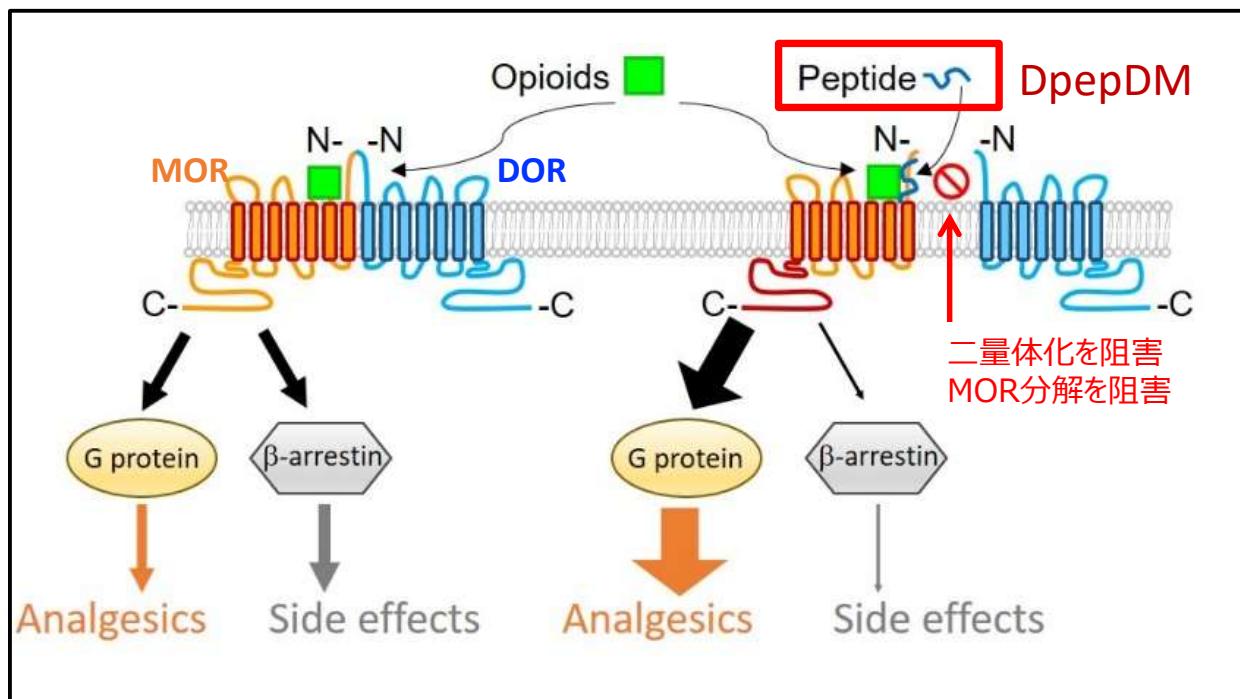
Mechanism of Action

MORとDORの二量体化を阻害するペプチドを発明

We invented peptides that block heterodimer formation of MOR-DOR and KOR-DOR + Homo-dimers

マウスにおいて、DpepDMと名付けたM-D二量体阻害ペプチドが、モルヒネの鎮痛効果を増強し、オピオイド耐性獲得を抑制することを見いたした

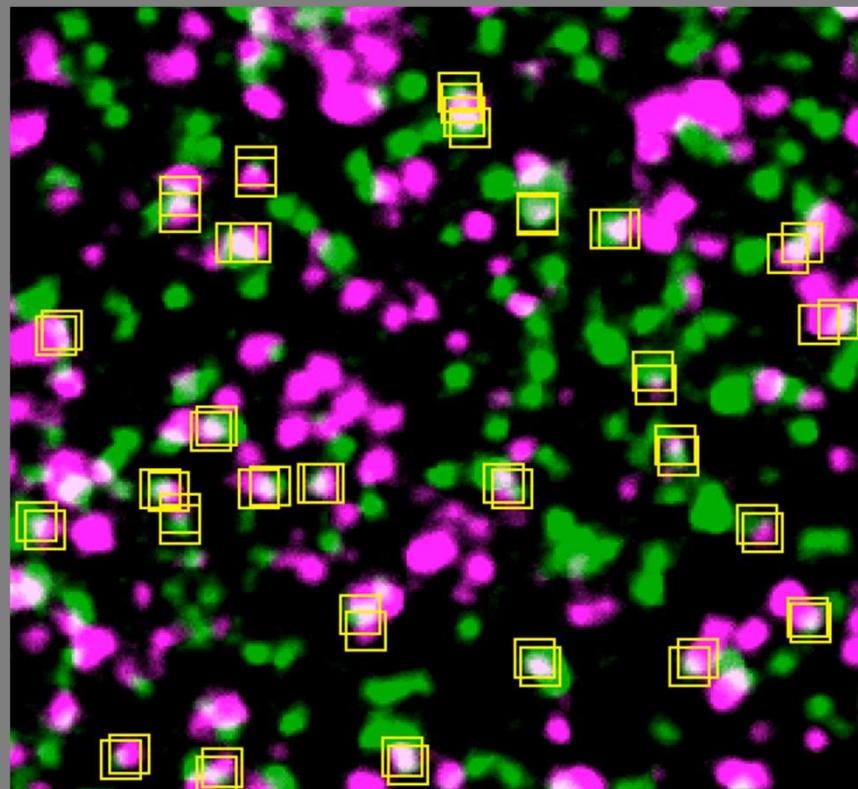
In mouse, a peptide called DpepDM, which blocks M-D hetero-dimers, enhanced the analgesic effect of morphine and delayed the tolerance development to morphine.



これらのペプチドは受容体の細胞外ドメインに結合、しかも、オピオイドの結合と競合しない

These peptides bind to the extracellular domains of opioid receptors without competing with agonists

細胞内での二量体検出
生細胞内での
1蛍光分子イメージング



先端1分子イメージング法と理論：
我々のラボで開発

Advanced single-molecule imaging
techniques and theories developed in our lab

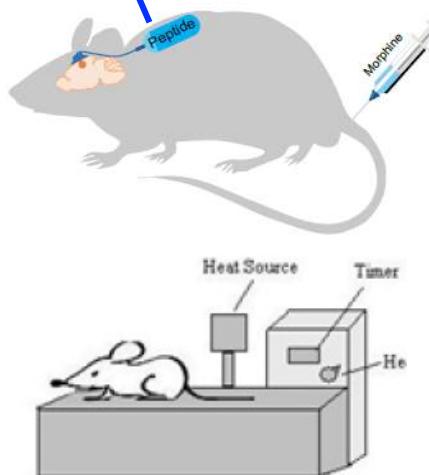
細胞膜中でのMOR-DOR
二量体の定量的検出はユニーク

Quantitative MOR-DOR dimerization detection
in the cell membrane is unique

鎮痛効果の増強と耐性獲得の遅延

Enhancing analgesia and delaying tolerance development

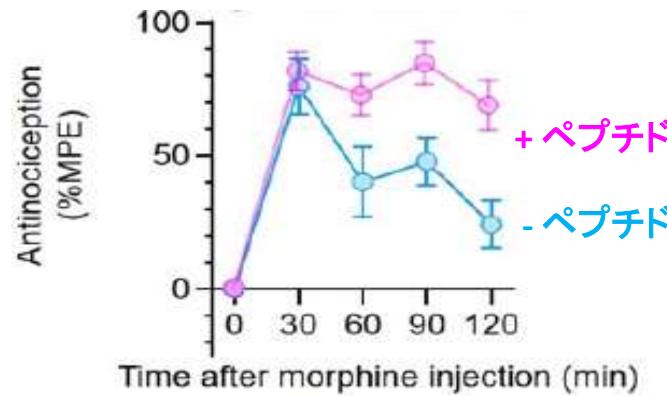
DpepDM (2,169 Da)



熱刺激テイルフリック試験
Tail flick test

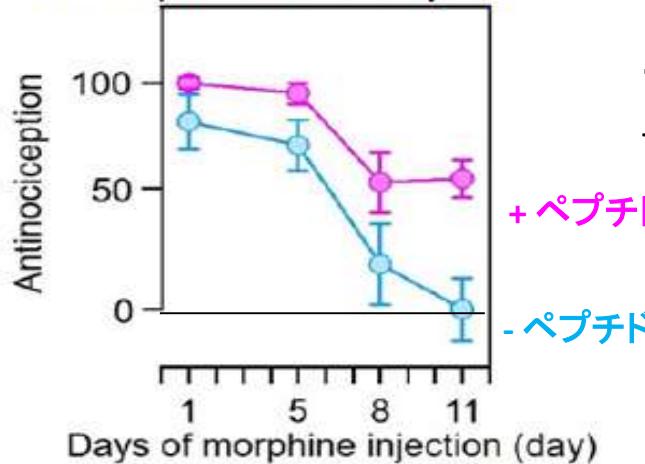
Image source:
Author: D4ua13, A drawing of a tail flick test apparatus and identification of parts. Data: November 17, 2012, http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tail_Flick_Test_Apparatus.jpg

計画：
オピオイド依存症検査



モルヒネによる鎮痛作用：持続
Morphine-induced analgesia prolonged
30 min → >2 h

Long-term tolerance development to morphine



モルヒネに対する耐性形成：遅延
Tolerance development to morphine
5 days → >11 days

脳血管関門 (BBB) 透過性

Brain-blood barrier (BBB) permeability

BBB shuttle peptide

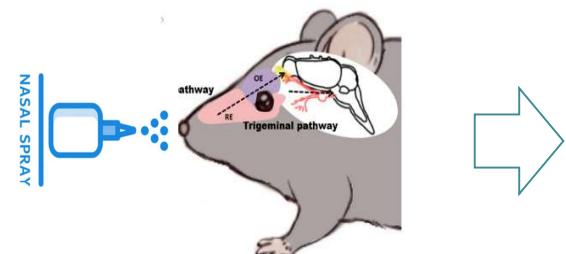


Image source:
Gänger S, Schindlowski K. Tailoring, Pharmaceutics, 2018,
10(3):116. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030116>

体内でのペプチドの寿命 (分解の抑制)

Prolonging peptide lifetimes in the body

DpepDM (23 a.a.; 2,169 Da)



DpepDM-TAT (44 a.a.; 4,281 Da)

(D-type a.a. at N- and C- termini)

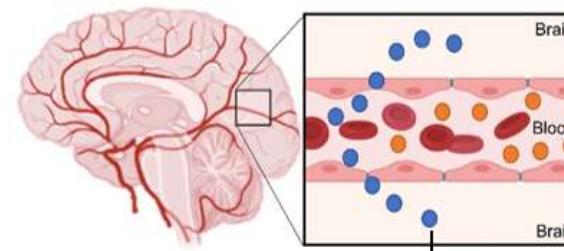


Image source:
Courtesy of American Heart Association journal, Hypertension,
Volume 9. No 07F July 2021

本ペプチドの特徴

Our peptide

オピオイド補助薬: DpepDM-TATと誘導体

Opioid potentiator

DpepDM and its derivatives

最終商品に向けた今後の開発計画

Further development plans

- モルヒネの鎮痛効果延長 : 30分 → 数時間 (10倍)
Prolong the morphine analgesic effect 0.5 h Several hours (10x)
- モルヒネによる耐性遅延 : 5日 → 1ヶ月 (6倍)
Delay morphine-induced tolerance from 5 days to 1 month (6x)
- 依存性の低下を試験
Lower addictivity
- 静脈注射、鼻腔スプレー、経口薄膜による投与
Deliver by IV, nasal spray, and/or oral thin film



企業への期待

Potential ways for technology transfer

- 研究協力を求めていきます
 - FDAの承認を得て、鎮痛剤の販売・使用の経験がある企業
 - オピオイド補助剤の開発と販売に興味がある企業
- Looking for research collaboration with companies that had experience of selling and using analgesics, with FDA approval, and/or are interested in development and sales of opioid potentiators

- オピオイドや鎮痛剤を開発する企業

Companies developing opioids and pain killers will benefit from this technology



本技術に関する知的財産権

Patent application status

発明の名称： オピオイド補助薬の開発

原題 「PEPTIDE DRUGS FOR SUPPRESSING TOLERANCE DEVELOPMENT BY
BLOCKING HOMO- AND HETERO-DIMERIZATION OF OPIOID RECEPTORS」

出願番号： 特願2022-96238

出願人： 沖縄科学技術大学院大学学園

発明者： チョウ ペン、楠見 明弘

お問い合わせ先

Contact

沖縄科学技術大学院大学

OIST | **Innovation**

TEL : 098-966-8937

FAX : 098-982-3424

E-mail : tls@oist.jp



OKINAWA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY GRADUATE UNIVERSITY
沖縄科学技術大学院大学