

痛みセンサーTRPV1が薬剤で阻害される際の構造基盤を解明
～新たな鎮痛薬開発に期待～

カプサイシン受容体 TRPV1 チャンネルは痛み感知の中心的な役割をはたす分子です。TRPV1 は 43 度以上の侵害性熱刺激でも活性化することから、その発見に対して 2021 年のノーベル生理学・医学賞が授与されました。阻害薬は新たな鎮痛薬となることから、世界中で開発競争が行われてきましたが、発見から 27 年、効果的な薬剤は未だ開発されていません。TRPV1 阻害剤 SAF312 は眼科領域で治験が進んでおり、最初の TRPV1 を標的として世に出る鎮痛薬かもしれないと考えられています。今回、自然科学研究機構 生理学研究所／生命創成探究センターの富永真琴前教授（現：名古屋市立大学 なごや先端研究開発センター特任教授）と生理学研究所の Jing Lei 前博士研究員は、中国 北京大学 化学与分子工程学院の Xiaoguang Lei 教授との共同研究で、低温電子顕微鏡を用いて SAF312 がヒト TRPV1 を阻害する構造基盤を明らかにしました。 TRPV1 チャンネルを標的とした薬剤開発に貢献できると推定されます。本研究結果は、Nature Communications 誌に掲載（2024 年 8 月 6 日公開）されました。

2021 年にはイオンチャンネルの一つである TRP チャンネルの研究にノーベル生理学医学賞が授与されました。温度感受性 TRP チャンネルは、冷たい温度から熱い温度まで様々な温度等を感じ取るタイプがあり、現在 11 種知られています。中でも TRPV1 チャンネルは最初に発見された温度感受性 TRP チャンネルで、感覚神経でカプサイシンや 43 度以上の熱刺激といったさまざまな侵害刺激で活性化されます。TRPV1 の構造（図 1）は 2017 年にノーベル化学賞が授与された「低温電子顕微鏡を用いた単粒子解析法」を用いて既に 2013 年に原子レベルで明らかにされていますが、TRPV1 を標的とした薬剤は最終的には我々の手に届くまでに至っていません。いくつかの化合物で臨床治験が行われてきましたが、十分に鎮痛効果がないことや発熱といった副作用のために実用化されていないのです。SAF312（図 2）はスイスの製薬大手ノバルティスが開発した TRPV1 阻害剤で、2023 年にカナダの眼科用医療製品（コンタクトレンズ等）のメーカーであるボシュロムに売却されました。日本でも術後角膜誘発性慢性疼痛（レーシック等の屈折矯正手術又は白内障手術を受けた後に起こる持続的な眼表面の疼痛）の治験ステージ II にあり、今のところ良好な結果が得られています。TRPV1 阻害のメカニズムを知るために、TRPV1 と阻害剤が結合した構造を解くことは今後の薬剤開発にも非常に重要ですが、TRPV1 では報告が限られていました。

そこで研究グループは、低温電子顕微鏡や電気生理学的手法を用いて、ヒト

TRPV1 と、その阻害剤である SAF312 が結合した複合体の構造を明らかにするため実験を行いました。その結果、 2.75\AA ^{※注1}以下という高解像度による TRPV1 と SAF312 の複合体構造、SAF312 がカプサイシンと同じヴァニロイド結合ポケットに結合していること、さらに 512 番目のセリンというアミノ酸が SAF312 の強い選択性を決めていることが明らかになりました。(図 3)

さらに研究グループは、コレステロールという脂質に着目しました。これまでコレステロールが TRPV1 機能を抑制していることが報告されていましたが、その構造基盤は明らかではありませんでした。今回研究チームは、TRPV1/SAF312 複合体構造にコレステロールが結合していること、コレステロールの TRPV1 への結合が SAF312 による TRPV1 機能阻害に重要であること、さらに 515 番目のロイシンというアミノ酸が強く関与していることを明らかにしました。

この TRPV1 と SAF312、コレステロールの機能関連は、分子動力学シミュレーション法^{※注2}によっても確認されました。さらに、TRPV1 に SAF312 が結合した複合体において、チャンネルが開いている状態と閉じている状態の構造を比較した結果、SAF312 が結合している場合、チャンネルが閉じている状態から開くに至る際に、S4-S5 リンカー (図 1) の動きを抑制することによって TRPV1 の機能阻害をもたらしていることが判明しました。

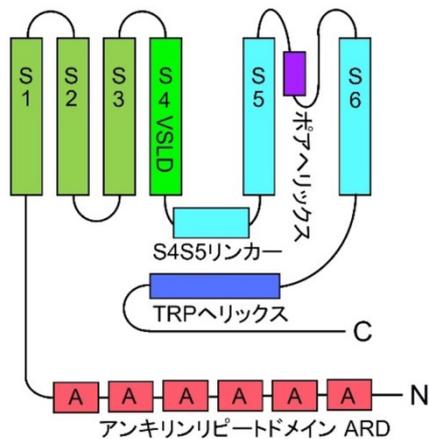
このように、SAF312 の TRPV1 の機能を阻害する機構が原子レベルで明らかになることによって、ヒト TRPV1 を標的とした薬剤開発がさらに進展することが期待されます。

本研究は文部科学省科学研究費補助金の補助を受けて行われました。

今回の発見

1. 眼科領域で臨床治験が進んでいる SAF312 によるヒト TRPV1 の原子レベルでの機能阻害機構が 2.75\AA 以下の高い解像度で明らかになりました。

図 1 TRPV1 の一つサブユニットの構造モデル



6回の膜貫通ドメイン (S1 - S6) をもち、カルボキシル末端 (C) の TRP ヘリックスは S4S5 リンカーに近く、イオンチャネル機能の制御に関わっています。第4膜貫通ドメイン (S4) に Voltage Sensing-Like Domains (VSLD)があります。アミノ末端 (N) のアンキリンリピートドメインにはさまざまな蛋白質が結合してイオンチャネル機能を制御します。

図 2 TRPV1 阻害剤 SAF312 の構造

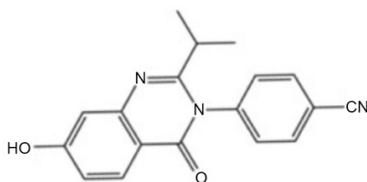
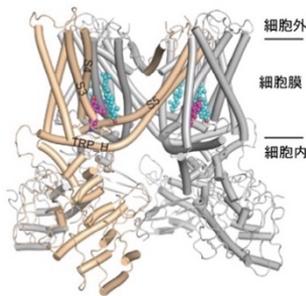
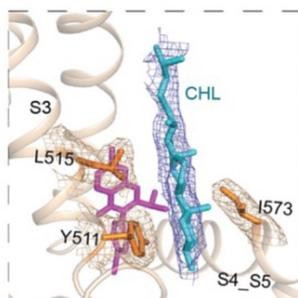


図 3 ヒト TRPV1 への SAF312 の結合



低温電子顕微鏡法によるヒト TRPV1 の構造 (リボンダイアグラム)。薄茶色が1つのサブユニットで、紫色が SAF312、水色がコレステロール (CHL)。SAF312 とコレステロールは、Voltage Sensing-Like Domains のヴァニロイド結合ポケットに結合しています (下図参照)。



拡大図。ヴァニロイド結合ポケットがオレンジメッシュ、コレステロールがブルーメッシュで示されています。SAF312 による TRPV1 機能阻害に関わるコレステロールの TRPV1 への結合に重要なアミノ酸が 515 番目のロイシン(L515)です。

この研究の社会的意義

今回の研究から、TRPV1 チャンネルの低分子阻害剤開発が進み、薬剤が患者さんに届くようになるものと期待されます。

<用語解説>

注 1. Å (オングストローム) : $1\text{Å} = 10^{-10}\text{m}$ を示す長さの単位。

注 2. 分子動力学シミュレーション法 (Molecular Dynamics Simulation) : 古典的な力場の下に、古典力学におけるニュートン方程式を数値解析による解くことで、注目する物質の時間発展を得て、系の動的過程 (ダイナミクス) を解析する手法

論文情報

Structural basis of TRPV1 inhibition by SAF312 and cholesterol

Junping Fan, Han Ke, Jing Lei, Makoto Tominaga, Xiaoguang Lei

Nature Communications (2024年8月6日公開)

DOI: 10.1038/s41467-024-51085-3

お問い合わせ先

<研究について>

名古屋市立大学 なごや先端研究開発センター

特任教授 富永真琴 (とみなが まこと)

email: tominaga_at_nips.ac.jp, tominaga_at_med.nagoya-cu.ac.jp

<広報に関すること>

自然科学研究機構 生理学研究所 研究力強化戦略室

email: pub-adm_at_nips.ac.jp

生命創成探究センター研究戦略室

email: press_at_excells.orion.ac.jp

名古屋市立大学 総務部広報室広報係

email : ncu_public_at_sec.nagoya-cu.ac.jp

※_at_は@にご変更ください。