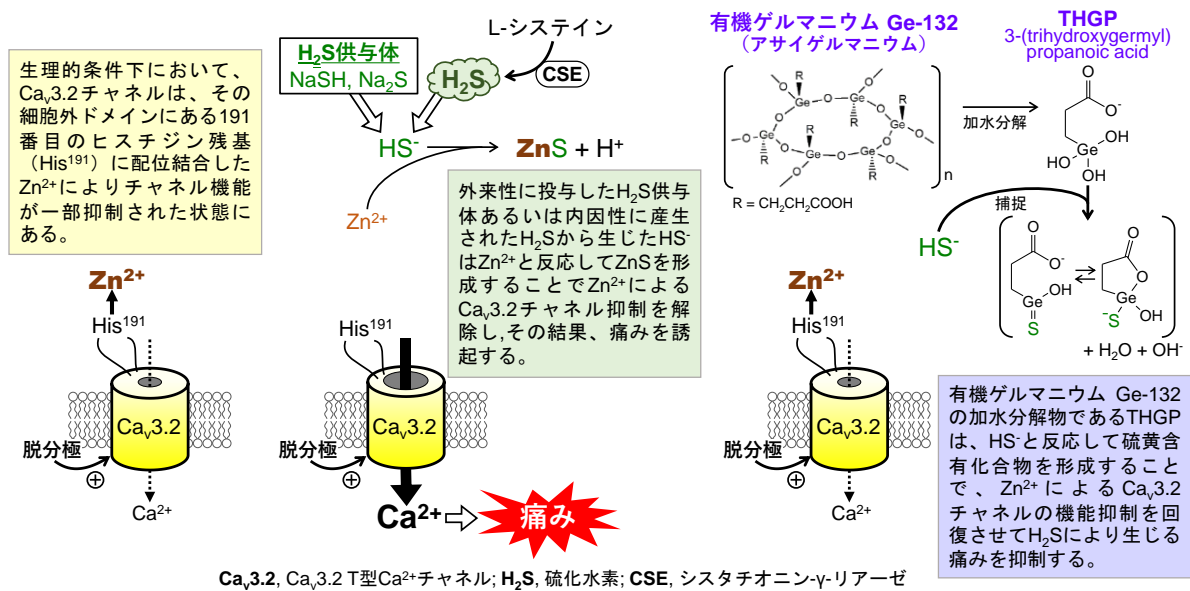


報道関係者各位
令和5年（2023年）1月6日
近畿大学
株式会社浅井ゲルマニウム研究所
山形大学医学部

健康食品に使用される有機ゲルマニウムの鎮痛作用メカニズムを解明 難治性疼痛^{※1}治療薬開発への応用に期待

近畿大学薬学部（大阪府東大阪市）医療薬学科病態薬理学研究室教授 川畑篤史、准教授 関口富美子、講師 坪田真帆、同有機薬化学研究室教授 田邊元三、株式会社浅井ゲルマニウム研究所（北海道函館市）島田康弘、中村宜司、山形大学大学院医学系研究科（山形県山形市）創薬科学講座教授 山口浩明らの研究グループは、健康食品として市販されている有機ゲルマニウムが、生体内で知覚神経を興奮させる作用のある硫化物^{※2}を捕捉することで、鎮痛作用をもたらすことを明らかにしました。本研究により、様々な生理活性を有する有機ゲルマニウムの作用メカニズムの一端が解明され、今後、難治性疼痛治療薬として応用できる可能性が示唆されました。

本研究成果は、令和4年（2022年）12月15日（木）、オランダの権威ある国際学術誌 "Redox Biology" にオンライン掲載されました。



1. 本件のポイント

- 有機ゲルマニウムが硫化物と直接反応して、知覚神経を興奮させる作用のある硫化物を捕捉することを解明
- 硫化物が原因で発生する体性痛および内臓痛に対して、有機ゲルマニウムが抑制効果を示すことを確認
- 本研究成果により、硫化物が引き起こす様々な難治性疼痛の治療薬として、有機ゲルマニウムが応用できる可能性

2. 研究の背景

有機ゲルマニウムは、鎮痛、免疫賦活、抗炎症といった効果をもたらし、がんや慢性肝炎などいくつかの病気に対して治療効果があることが知られています。健康食品や化粧品として一般に発売されていますが、どのように効果をもたらすかは未解明な部分が多く、メカニズムの解明が求められています。近畿大学薬学部医療薬学科病態薬理学研究室では、先行研究で難治性疼痛の発症メカニズムを解明しており、そのなかで硫化物によるT型カルシウムチャネル^{※3}（Ca_v3.2）の活性上昇が、発症に関与することを明らかにしています。その成果をふまえ、有機ゲルマニウムが硫化物と反応することで鎮痛効果をもたらすのではないかという仮説をたて、浅井ゲルマニウム研究所、山形大学医学部と共同研究を進めてきました。

3. 本件の内容

研究グループは、まず、有機ゲルマニウムの加水分解物^{※4}（THGP）が硫化物と反応して、硫黄を取り込んだ反応生成物を生じることを構造解析により明らかにしました。また、硫化物によるT型カルシウムチャネルの活性上昇をTHGPが抑制することを電気生理学的研究により証明しました。これにより、有機ゲルマニウムが硫化物を捕捉し、T型カルシウムチャネルの活性上昇を抑制していることが示唆されました。

さらに、マウスにおいて、硫化物を注射した場合に生じる痛みや、体内で硫化物が過剰に産生されることで生じる膀胱炎や膵炎に伴う内臓痛に対して、THGPは強力な抑制作用を示すことを明らかにしました。

これらの結果より、加水分解された有機ゲルマニウムは、硫化物によるT型カルシウムチャネルの活性上昇が原因で起こる様々な痛みを抑制することが明らかとなり、難治性疼痛の治療薬として有用である可能性が示唆されました。

3. 論文掲載

掲載誌：Redox Biology（インパクトファクター：10.787@2022）

論文名 : A hydrolysate of poly-*trans*-[(2-carboxyethyl)germasesquioxane] (Ge-132) suppresses Ca_v3.2-dependent pain by sequestering exogenous and endogenous sulfide
(Poly-*trans*-[(2-carboxyethyl)germasesquioxane] (Ge-132)の加水分解物は外来性および内因性硫化物を捕捉することでCa_v3.2依存性疼痛を抑制する)

著者 : 関口富美子¹、小池寧々¹、島田康弘²、杉本果歩¹、増田寛志¹、中村宜司²、山口浩明³、田邊元三⁴、丸本真輔⁵、笠波嘉人¹、坪田真帆¹、大久保つや子⁶、吉田繁⁷、川畑篤史¹

所属 : 1 近畿大学薬学部医療薬学科病態薬理学研究室、2 株式会社浅井ゲルマニウム研究所、3 山形大学大学院医学系研究科創薬科学講座、4 近畿大学薬学部医療薬学科有機薬化学研究室、5 近畿大学共同利用センター、6 福岡看護大学基礎・基礎看護部門、7 近畿大学理工学部生命科学科

4. 研究の詳細

研究グループは、ゲルマニウムが硫黄と高い親和性を有することに着目し、痛みの発現に関与する気体メディエーター^{※5}のH₂Sと反応することで作用する可能性について検討しました。まず、有機ゲルマニウム化合物 (poly-*trans*-[(2-carboxyethyl)germasesquioxane]、Ge-132 ; アサイゲルマニウム) の加水分解物である3-(trihydroxygermyl)propanoic acid (THGP) と、H₂S 供与体^{※6}である硫化物NaSHを混和し、反応生成物の構造解析を行ったところ、THGPからOH基が2つ取れ、Geに硫黄が1つ結合した化合物が生成されることがわかりました (図1)。

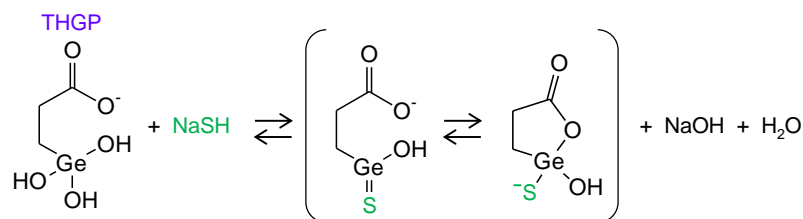


図1 有機ゲルマニウムGe-132の加水分解物THGPと硫化物NaSHの推定される反応

H₂Sは哺乳類の生体内において、L-システインからシスタチオン-γ-リアーゼ (CSE) などの酵素により産生されますが、炎症などが発生した病的状態ではCSEの発現が増加し、過剰に産生されたH₂Sが、痛みを伝える知覚神経のT型カルシウムチャンネルCa_v3.2の活性を促進し、神経の興奮性を高めて痛みを引き起こします。そこで、Ca_v3.2の遺伝子を導入してタンパクを発現させた細胞を用いてTHGPの効果調べたところ、硫化物のNa₂SによってT型カルシウムチャンネル依存性電流 (T-current) が増大し、THGPはこれを顕著に抑制しました (図2)。

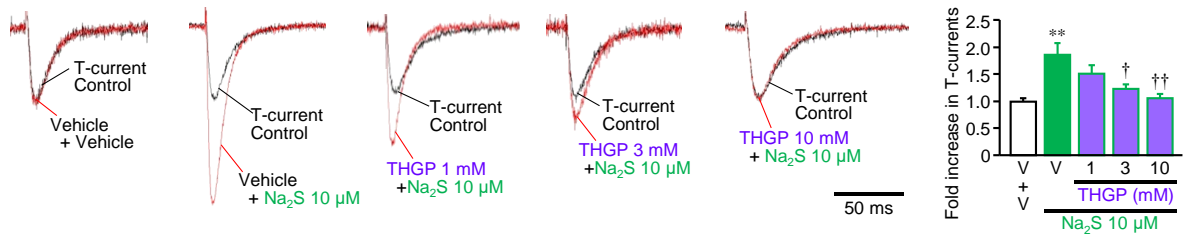


図2 有機ゲルマニウムGe-132の加水分解物THGPは、Ca_v3.2発現細胞におけるT型カルシウムチャンネル電流（T-current）に対する硫化物Na₂Sの増大効果を濃度依存的に抑制した

マウスにおいて、Na₂Sを足底内に投与し発生させた痛みは、THGPの前投与により有意に抑制されました（図3A）。また、CSEの発現誘導によってH₂Sが過剰に産生され、知覚神経のCa_v3.2活性が上昇した状態にあるシクロホスファミド（CPA）誘起膀胱炎モデルマウスにおける膀胱痛様行動（図3B）や、セルレイン誘起膀胱炎モデルマウスにおける腹部関連痛覚過敏（図3C）に対しても、THGP投与は顕著な抑制効果を示しました。

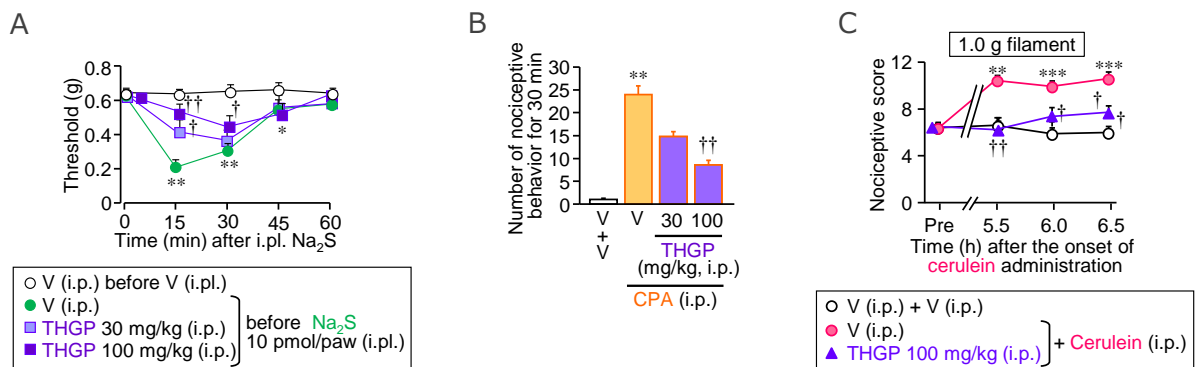


図3 マウスにおいて、THGPの腹腔内投与（i.p.）は、Na₂S足底内投与による痛覚閾値の低下、シクロホスファミド（CPA）誘起膀胱炎による膀胱痛様行動およびセルレイン誘起膀胱炎による腹部関連痛覚過敏を抑制した

（A：Na₂S足底内投与の30分前にTHGPを腹腔内投与、B：膀胱炎モデルマウスの膀胱痛様行動、C：膀胱炎モデルマウスの腹部関連痛覚過敏）

以上の結果より、有機ゲルマニウムGe-132は、THGPに加水分解された後、硫化物を捕捉することでCa_v3.2の活性亢進が関与する様々な痛みを抑制することが明らかとなり、難治性疼痛の治療薬として極めて有用であることが示唆されました。

5. 研究者のコメント



川畑 篤史（かわばた あつふみ）

所属：近畿大学薬学部 医療薬学科

職位：教授

学位：博士（薬学）

コメント：がんの痛みはモルヒネなどの麻薬性鎮痛薬で抑制することができますが、モルヒネがあまり効かない神経障害性疼痛や特殊な内臓痛に対する治療薬の開発が喫緊の課題となっています。私達は、ある種の難治性疼痛の発症に生体内で産生される硫化物（硫化水素ガスなど）によって誘発される知覚神経の過剰興奮が関与することを明らかにしてきました。今回の論文では、有機ゲルマニウムがこの硫化物を捕捉することで痛みを抑制できることを証明し、難治性疼痛の治療薬として応用できる可能性を示唆しました。

6. 用語解説

- ※ 1 難治性疼痛：モルヒネなどの麻薬性鎮痛薬でも抑えることができない、難治性の痛み。末梢から脳まで伝達する神経の間に障害が起こった際に生じる。
- ※ 2 硫化物：硫黄化合物のうち硫黄原子が最低酸化数である-2を持つものの総称。水溶液中では加水分解して硫化水素イオン HS^- として存在する。
- ※ 3 T型カルシウムチャネル：細胞膜に存在するカルシウムイオンが細胞内に流入する経路の一つで、膜電位（電圧）が少し上昇するだけで開口し、神経細胞などを興奮させる。
- ※ 4 加水分解物：化合物に水が反応して得られた分解生成物。
- ※ 5 気体メディエーター：生体の中で産生されるガス状物質で、細胞内あるいは細胞間の情報伝達を担っているもの。 H_2S 以外にNO、COなどが知られている。
- ※ 6 H_2S 供与体：生体内や溶液中で H_2S を産生する物質。

7. 本資料の配布先

大阪科学・大学記者クラブ、東大阪市政記者クラブ、文部科学記者会、科学記者会、
浅井ゲルマニウム研究所関係報道機関、山形大学医学部関係報道機関

【本件に関するお問合せ先】

学校法人近畿大学 経営戦略本部広報室 担当：坂本、粕谷

TEL：06-4307-3007 FAX：06-6727-5288 E-mail：koho@kindai.ac.jp

株式会社浅井ゲルマニウム研究所 担当：島田、齋藤

TEL：0138-32-0032 E-mail：info@asai-ge.co.jp

山形大学医学部総務課庶務担当（秘書室）

TEL：023-628-5872 E-mail：yu-isokoho@jm.kj.yamagata-u.ac.jp

NEWS RELEASE

【関連画像の提供】



本件に関する画像を以下サイトでご提供します。
ご自由にお使いください。

<https://goo.gl/66nurK>