

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第 7168 号
------	--------------

氏 名 林 茂雄

論 文 題 目

Discovery of systemically/orally potent novel small-molecule drugs with effective drug-design strategies for the treatments of intractable diseases

(効果的なデザイン戦略に基づく、全身あるいは経口投与活性を有する難治性疾患治療用新規低分子薬の創製)

論文審査担当者

主査	名古屋大学	工学研究科	教授	石原 一彰
委員	名古屋大学	予防早期医療創成センター	教授	本多 裕之
委員	名古屋大学	シンクロトロン光研究センター	教授	渡邊 信久
委員	名古屋大学	創薬科学研究科	准教授	横島 聡

論文審査の結果の要旨

林茂雄君提出の論文「Discovery of systemically/orally potent novel small-molecule drugs with effective drug-design strategies for the treatments of intractable diseases (効果的なデザイン戦略に基づく、全身あるいは経口投与活性を有する難治性疾患治療用新規低分子薬の創製)」は難治性疾患治療用新規低分子薬の開発に向けた合理的な分子設計法を提案しその有効性を明らかにしている。各章の概要は以下の通りである。

第1章は序章である。最新の臨床医療においても治療法が十分に確立されていない、あるいは既存の治療法では、効果・汎用性・有害副作用等が問題となっている難治性疾患に対する新規治療法の開発は、世界の患者及び臨床機関において強く希求されている。著者は本論文研究において、臨床で要望される全身投与活性あるいは経口投与活性を有する新規低分子難治性疾患治療薬の創製を目指して、戦略的かつ効率的な薬物デザイン展開、合成、及び構造活性相関研究を行った。実際、創製した新規医薬品候補薬は、疾患の動物モデルにおいて有意かつ著しい治療効果を与えた。本研究の成果は、有効かつ有望な新規臨床治療薬開発の可能性を示すものであり、薬物治療の作用機序あるいは生体生理/病態メカニズム解明のための、重要な示唆、証明、及び展望を与える。

第2章では、鎮痛薬としてのNOP (ORL1) 受容体作動薬 (NOP receptor agonist) 創製研究について述べている。神経因性疼痛 (neuropathic pain) は、癌、糖尿病、帯状疱疹、手術による神経切断等、様々な原因による神経障害によって惹起され、アロデニア (異痛)・激痛・電撃痛・灼熱痛等の深刻な症状を慢性的、持続的に引き起こす。これに対する治療として、モルヒネ等のオピオイド薬あるいは非ステロイド系鎮痛薬 (NSAID) 等が臨床で用いられているが、中枢神経系に対する副作用 (呼吸抑制・鎮静)、鎮痛作用の低下あるいは限定的な鎮痛作用等により、使用が制限される、あるいは十分な効果が得られない等、アンメットメディカルニーズとして大きな課題となっている。一方、NOP 受容体は7回膜貫通型G蛋白共役受容体 (GPCR) であり、中枢・末梢神経系、免疫系、末梢組織に広く分布している。この受容体に作動する内在性リガンドは、17アミノ酸ペプチドであるノシセプチン/オルファニンFQ (N/OFQ) である。N/OFQはNOP受容体に結合することにより様々な生理現象、恒常性の維持、行動薬理等に関わる。例えば、末梢及び脊髄内において鎮痛作用及び痛み関連メディエーター放出に対する阻害作用を示し、脳内では抗オピオイド作用を示す。高活性かつ高選択的であり全身投与活性を示すNOP受容体作動薬を開発できれば、オピオイド薬適用の際に懸念される中枢神経系由来の副作用を回避する、従来にない、強力な神経因性疼痛治療薬として期待できると考え、デザイン及び構造活性相関研究により探索した。実際、本インビトロ/インビボ (全身投与) 研究とインビボ (全身投与) 薬物動態研究により創製したHPCOMは、(1) 高選択的かつ強いNOP受容体結合活性、及び、高選択的かつN/OFQよりも極めて強いアゴニスト活性を示し、代謝安定性が高い、新規低分子NOP受容体完全作動薬であり、(2) 全身 (経皮) 投与で高い末梢選択的体内動態を示した (ラット)。更に、(3) 末梢神経因性疼痛の動物モデルであるchronic constriction injury (CCI)-induced peripheral nerve injuryモデル (ラット) における全身 (経皮) 投与及び脊髄内投与では、有意かつ強力な鎮痛活性 (抗メカニカルアロデニア作用) を、期待通り示した。一方、脳室内投与では有意な活性を示さなかった。全身/局所投与試験及びPK/PD解析の結果から、本薬物の全身投与における強い抗アロデニア作用は、末梢あるいは脊髄内における作用によるものと推定される。また、(4) オピオイド薬における重大な有害副作用である呼吸抑制・鎮静を示さなかった。

第3章では、抗不安薬としてのNOP受容体作動薬創製研究について述べている。不安症は、過度あるいは繰り返されるストレス・恐怖またはトラウマ等により惹起される精神疾患であり、一般的/特異的事象に対する不安神経症・PTSD等、日常生活の一般的な活動を大きく妨げるあるいは低下させる神経疾患として治療適応となっている。しかしながら、抗不安薬として臨床で広く用いられているジアゼパム等ベンゾジアゼピン系薬物は有効投与量において様々な副作用を持つため安全域が狭い。一方、N/OFQは脳内においてNOP受容体と結合することにより抗不安作用を示す。そこで、経口投与後に脳内に移行して機能するNOP受容体作動薬を見出せばベンゾジアゼピン系薬物と差別化できる従来にない抗不安薬になりうると期待し、デザイン及び探索研究を行った。実際、本インビトロ/エキスビボ (経口投与、脳)/インビボ (経口投与) 構造活性相関研究により創製したMCOP PBは、(1) 高選択的かつ強いNOP受容体結合活性、及び高選択的かつN/OFQよりも極めて強いアゴニスト活性を示し、代謝安定性が高い、新規低分子NOP受容体完全作動薬であり、(2) 経口投与後に高い脳内NOP受容体占有率を示した (マウス)。更に、(3) 動物モデルによる抗不安薬試験であるVogel anticonflictテスト (マウス) では、期待通り、経口投与で有意かつ強力な抗不安活性を示した。一方、(4) オピオイド薬に見られる呼吸抑制・耐性等の有害副作用、有害事象を示さなかった。また、ベンゾジアゼピン系抗不安薬に見られる各種の有

論文審査の結果の要旨

害副作用（運動障害・記憶障害・アルコール相互作用）を示さなかった。

第4章では、NOP受容体拮抗薬（NOP receptor antagonist）創製研究について述べている。N/OFQのNOP受容体への結合に対するNOP受容体拮抗薬は、抗鬱薬・抗肥満薬等、疾患状態における臨床治療への応用が期待されている。本デザイン及び構造活性相関研究では、図に示すような、インビトロにおいて高活性かつ高選択的な新規低分子NOP受容体拮抗薬を、実際、創製した。更に、NOP受容体作動薬のインビトロ研究結果と合わせて、各種低分子リガンドとNOP受容体との相互作用・分子認識についても考察、議論した。

また、以下の研究を上記研究と合わせて行った。(1) 生体内における薬物の代謝安定性を高めることで薬理作用を効果的なものとする事は、臨床治療候補薬の探索・開発において重要である。そこで、ヒト肝ミクロソームにおける代謝試験を利用した、薬物デザイン、及び構造代謝安定性相関研究を、上記各種研究とともに実施し、HPCOM・MCOPPB等、各種代謝安定薬物を見出した。(2) 臨床薬物治療において心不全あるいは突然死等の深刻な事態を招くことがありうることから懸念されている、投与薬物由来の心電図QT期間延長問題を回避／低減するため、探索・開発における薬物のhERGチャネル結合試験は大変重要である。そこで、hERGチャネル結合試験を用いて評価を行い、HPCOM・MCOPPB等、hERGチャネル問題に関してビトロレベルで安全性の極めて高い薬物を見出した。

第5章では解熱・抗炎症薬としてのCOX-2阻害薬（COX-2 inhibitor）創製研究について述べている。シクロオキシゲナーゼ（COX）は、生体内において、様々な生理作用あるいは病態に関わるプロスタグランジン類の合成経路における鍵となる律速段階酵素である。侵害性刺激・各種感染等により、発熱・腫れ・発赤・痛みを伴う炎症が惹起されるが、侵害性刺激・炎症メディエーター・感染等により炎症部位等に強発現するCOX-2が、実際、炎症の発現と維持に深く関与している。炎症に対する治療のために従来処方されている非選択的NSAIDでは、誘導酵素であるCOX-2を阻害するだけでなく、生体を維持するのに必要であり恒常的かつ偏在的に発現しているCOX-1も阻害することから胃や腸の粘膜に障害を生じる。従ってCOX-2選択的阻害薬は、従来NSAIDにおけるCOX-1阻害に由来する有害副作用の問題を回避しつつ、関節リウマチ・変形膝関節症のような炎症性疾患の治療、及び炎症由来の重篤な疾患である癌等に対する治療あるいは予防を行う観点から重要である。本デザイン及び探索研究では、従来にないCOX-2選択的阻害薬をインビトロ／インビボ（経口投与）構造活性相関研究により見出した。実際、(1) 高選択的かつ強い新規低分子COX-2阻害薬であり、更に、(2) 全身炎症性発熱の動物モデル（ラット）、及び末梢部位炎症性浮腫の動物モデル（ラット）において、経口投与で有意かつ強力な解熱及び抗炎症作用を示す薬物を創製した。

以上のように、本論文では難治性疾患治療用新規低分子薬の創製に向けた合理的な分子設計法を提案しその有効性を明らかにしており、新薬開発を早期に実現するために重要であり工学の発展に寄与するところが大きいと判断できる。よって、本論文の提出者である林茂雄君は博士（工学）の学位を受けるに十分な資格があると判断した。