

主論文の要約

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)

氏名 **林 茂雄**

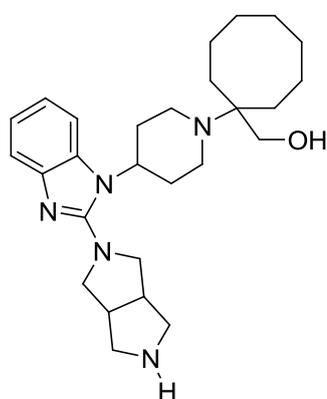
論文内容の要約

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、または有害副作用等が問題となっている、いわゆる難治性疾患が今なお多く存在しており、難治性疾患に対する新規治療法の開発は、現在の世界の患者から及び各国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標として、戦略的かつ効率的な薬物デザイン展開、合成、インビトロ／エキスピボ／インビボ構造活性相関研究、及び構造代謝安定性相関研究を行った。また、心電図 QT 期間の延長問題を回避／低減するため、薬物の hERG チャンネル結合回避／低減研究を行った。実際、本研究において創製した新規医薬品候補薬は、疾患の動物モデル実験において有意かつ著しい治療効果を与えた。本研究の成果のいくつかは、有効かつ有望な新規臨床治療薬へ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1章では論文全体の研究背景・課題と新規医薬品候補薬創製研究の概要を説明する。

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る(注)。

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、電撃痛等を引き起こす。これに対する治療として、従来、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 (呼吸抑制等)、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、臨床治療上の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。NOP 受容体に作動する内在性リガンドは、代謝安定性の低い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重要な神経ペプチドであるが、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のない、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。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) を示す一方、脳室内投与では有意な活性を示さなかった。PK/PD 解析及び全身/局所投与鎮痛試験の結果から、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作用・鎮静作用を示さなかった。

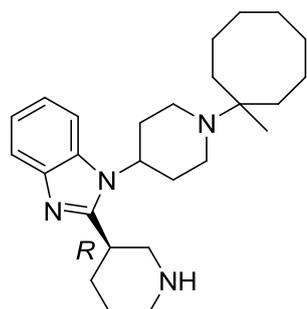


HPCOM

**Potent and Selective, Novel Small-Molecule
Human NOP Receptor Agonist
as Systemically Potent New-Class Analgesic
for the Treatment of Neuropathic Pain**

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る(注)。

不安症は、過度あるいは繰り返されるストレス・恐怖あるいはトラウマ等により惹起される精神疾患であり、一般または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妨げる／低下させる神経疾患として治療適応となっている。これに対し、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、安全域が狭いことが指摘されている。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て、デザイン及び探索研究を行った。実際、本インビトロ／エキスピボ(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 **MCOPPB** 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、高い脳内 NOP 受容体占有率を示した(マウス)。更に、(3) 期待通り、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)において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作用・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害副作用(運動障害作用・記憶障害作用・アルコール相互作用)を示さなかった。



MCOPPB

**Potent and Selective, Novel Small-Molecule
Human NOP Receptor Agonist
as Orally Potent New-Class Anxiolytic**

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。また、第2章と第3章における 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、議論を行う。



**Potent and Selective, Novel Small-Molecule
Human NOP Receptor Antagonist**

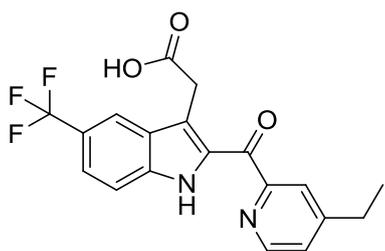
また、第2章から第4章において以下の研究を行った。

(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、臨床治療を目標とした候補薬の探索研究段階・開発段階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た。実際、**HPCOM・MCOPPB**等、各種代謝安定薬物を見出した。代謝安定薬物を創製するためのデザイン戦略についても述べる。

(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、探索研究段階・開発段階における薬物の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、実際、**HPCOM・MCOPPB**等、hERGチャネル問題に関してピトレベルで安全性の極めて高い薬物を見出した。hERGチャネル結合の回避/低減化のための薬物デザイン戦略についても述べる。

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生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とされ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ため、临床上、大きな問題となっている。従ってCOX-2選択的阻害薬の研究は、従来の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、図に示すような、(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。



**Potent and Selective,
Novel Small-Molecule COX-2 Inhibitor
as Orally Potent New-Class
Anti-Pyretic and Anti-Inflammatory Drug**

本博士学位論文は、本論文の著者が筆頭かつ代表対応責任著者である、学術研究雑誌論文 (9 full research articles) 及び関連学会発表をベースに編集・再構成したものであり、原著論文及び原著記事を掲載した出版社・出版学会である、Elsevier、American Chemical Society、John Wiley & Sons、Springer、Taylor & Francis、日本薬学会の著作権許諾に基づく。詳細な書誌事項は本論文に記載。

(注)「林 茂雄 ら、第 25 回メディシナルケミストリーシンポジウム要旨集 262–263 頁」より一部改変して転載。