

氏名(生年月日) ふるかわ たかこ
古川 尊子 (1964年4月6日)

学位の種類 博士(薬学)

学位記番号 論博 第193号

学位授与の日付 2014年9月30日

学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当

学位論文題目 新規ニューロキニン1受容体拮抗薬 FK886 の制吐薬としての有用性
に関する研究

論文審査委員 (主査) 教授 中田 徹 男

(副査) 教授 加藤 伸 一

(副査) 教授 大矢 進

論文内容の要旨

ニューロキニン1 (NK₁) 受容体は中枢および末梢神経系に存在する神経ペプチドであるサブスタンス P を主な内因性リガンドとする G タンパク質共役受容体である。近年の臨床・前臨床試験結果より、中枢における NK₁ 受容体の活性化は、痛み、不安・うつや嘔吐など様々な疾患に関与することが明らかとなっている。我々はこれらの疾患に有効な新規 NK₁ 受容体拮抗薬を創製するため、サブスタンス P の C 末側 8 アミノ酸残基のアナログである [D-Pro⁴, D-Trp^{7, 9, 10}, Phe¹¹]SP₍₄₋₁₁₎ を基に化合物をデザインし、中枢移行性に優れた非ペプチド性拮抗薬、FK886 ([3,5-bis(trifluoromethyl) phenyl][(2R)-2-(3-hydroxy-4-methylbenzyl)-4-{2-[(2S)-2-(methoxymethyl)morpholin-4-yl]ethyl}piperazin-1-yl]methanone dihydrochloride) を得た。本研究では FK886 の薬理学的特徴ならびに制吐薬としての有用性について検討を行った。

1. FK886 の薬理学的特徴

In vitro 受容体結合試験において FK886 はヒトリコンビナント NK₁ 受容体に対する [¹²⁵I]サブスタンス P の結合を強力に阻害した (IC₅₀ = 0.70 nM)。FK886 はイヌ、フェレットおよびスナネズミの NK₁ 受容体に対するリガンドの結合をヒト受容体と同等の親和性をもって阻害した。FK886 はヒト NK₂ または NK₃ 受容体に対するリガンドの結合を NK₁ 受容体よりそれぞれ 250 倍または 20,000 倍以上弱く阻害した。さらに、FK886 はタキキニン受容体に関連しない 54 の結合部位に対するリガンド等の結合を阻害しなかった。よって FK886 は NK₁ 受容体に選択的に結合すると考えられた。*In vitro* 機能試験において FK886 はヒト NK₁ 受容体発現 CHO 細胞におけるサブスタンス P 誘発イノシトールリン酸産生を濃度依存的に抑制したが (IC₅₀ = 1.4 nM) 単独ではイノシトールリン酸産生を誘発しなかったことから、NK₁ 受容体に対する拮抗薬であると考えられた。さらに、スナネズミ後肢タッピング試験において、静脈内に投与された FK886 が GR73632 (選択的 NK₁ 受容体アゴニスト) の脳室内投与により誘発される後肢タッピングを用量依存的かつ 0.032 mg/kg 以上で有意に抑制した。また [¹⁴C]FK886 をラット静脈内に投与

し、5分後の脳/血漿比は0.83であり、FK886が優れた脳内移行性を持つことが示された。以上より、FK886は強い親和性を持つNK₁受容体選択的拮抗薬であり、かつ優れた脳内移行性を有することが示された。

2. FK886のイヌシスプラチン誘発嘔吐およびアポモルヒネ誘発嘔吐に対する作用

FK886の制吐薬としての有用性を調べるため、嘔吐誘発物質に対する感受性が最も高い動物種であるイヌを用いた実験的嘔吐モデルに対する作用を検討した。シスプラチン誘発嘔吐モデルにおいて、シスプラチン投与直前に静脈内に投与されたFK886は、シスプラチン投与後5時間の嘔吐反応を用量依存的かつ0.32 mg/kg以上で有意に抑制した。同じモデルにおける経口投与の試験においてFK886は静脈内投与と同等の抗嘔吐作用を示した。また、アポモルヒネ誘発嘔吐モデルにおいて、アポモルヒネ投与30分前に経口投与されたFK886は0.32 mg/kgでその嘔吐反応を完全に抑制した。アポモルヒネ誘発嘔吐の初回嘔吐発現時間は通常10分以内であることから、FK886が経口投与後非常に速やかに作用を発現する可能性が示された。イヌにおける血中薬物動態試験において、FK886の血中濃度は経口投与後速やかに上昇し、投与30分後には静脈投与後の血中濃度とほぼ同レベルとなった。イヌにおける生物学的利用率は81%であった。これらの結果は、各種嘔吐モデルにおいてFK886が経口投与で優れた薬効を示したこと、経口投与後の作用発現が速やかであったことと一致する。このようにイヌの各種嘔吐モデルにおいてFK886が優れた抗嘔吐作用を発揮することならびにFK886が良好な経口吸収性を有し、しかも経口投与後の作用の発現が速いことが示された。

3. FK886のフェレットシスプラチン誘発急性ならびに遅発性嘔吐に対する作用

臨床においてがん化学療法の副作用として発現する嘔吐、特に薬剤投与の翌日より数日間にわたり発現する遅発性嘔吐は、未だコントロール不良であり患者に大きな苦痛を与える原因となっている。そこで、遅発性嘔吐の研究に汎用されるフェレットシスプラチン誘発嘔吐モデルを用い、FK886の制吐作用を検討した。FK886はシスプラチン誘発急性嘔吐を3.2 mg/kg以上の経口投与で12時間抑制した。また、FK886はシスプラチン誘発遅発性嘔吐に対し、12時間毎の反復経口投与で、シスプラチン投与直前より投与を開始する予防的プロトコールでは1.6 mg/kg以上、シスプラチン投与36時間後より投与を開始する治療的プロトコールでは3.2 mg/kgでこれを有意に抑制した。このようにFK886が急性嘔吐と遅発性嘔吐の両者を投与プロトコールにかかわらずほぼ同じ用量で抑制したことから、FK886は急性・遅発性嘔吐の両者を直接的に抑制すると考えられた。FK886は遅発性嘔吐モデルにおける反復投与において、各投与直後に最も強い制吐作用を示した。フェレットにおける血中薬物動態試験において、経口投与後最初の採血ポイントである30分後でFK886の血中濃度が最高となったことからFK886の経口投与後の吸収が速やかであることが示された。フェレットGR73632誘発嘔吐モデルならびに硫酸銅誘発嘔吐モデルにおいて嘔吐誘発物質のそれぞれ1, 5分前に静脈内に投与されたFK886が0.1-0.32 mg/kgで嘔吐反応を著明に抑制した。よってFK886の作用点は中枢神経系にあると考えられた。また、GR73632誘発嘔吐および硫酸銅誘発嘔吐モデルにおける初回嘔吐発現時間は通常3分以内であることから、FK886の血中から脳への移行は速やかであると考えられた。このようにFK886がフェレットにおいてシスプラチン誘発急性および遅発性嘔吐に対し予防投与ならびに治療投与で優れた抗嘔吐作用を発揮することならびにFK886の制吐作用が経口投与後速やかに発現することが示された。

本研究結果より、選択的NK₁拮抗薬FK886が、がん化学療法の急性および遅発性嘔吐に対し経口投与で有効性を示す可能性が示された。既に臨床では先行のNK₁拮抗薬であるアプレピタントが、がん化学療法による嘔吐の予防薬として用いられているが、アプレピタントは経口投与後の作用発現に時間がかかると考えられ、発症した嘔吐の治療目的に用いるのは難しいことが予想される。一方、経口投与後の作用発現の速いFK886は、遅発性嘔吐に対して治療的に用いることも可能であると予想される。FK886のような薬物の使用により、より細やかな嘔吐のケアが可能になることを期待する。

審査の結果の要旨

古川尊子氏は、制吐に有効な新規NK₁受容体拮抗薬を創製するため、サブスタンスPのC末側8アミノ酸残基のアナログである[D-Pro⁴, D-Trp^{7,9,10}, Phe¹¹]SP₍₄₋₁₁₎を基に化合物をデザインし、中枢移行性に優れた非ペプチド性拮抗薬、FK886（[3,5-bis(trifluoromethyl) phenyl][(2R)-2-(3-hydroxy-4-methylbenzyl)-4-{2-[(2S)-2-(methoxymethyl)morpholin-4-yl]ethyl}piperazin-1-yl]methanone dihydrochloride)を得、基礎となる3篇の欧文論文をまとめFK886の薬理学的特徴ならびに制吐薬としての有用性について検討を行った。

第一章ではFK886の薬理学的特徴について、*In vitro*受容体結合試験を行い、FK886がヒトリコンビナントNK₁受容体に対する[¹²⁵I]サブスタンスPの結合を強力に阻害すること、またイヌ、フェレットおよびスナネズミのNK₁受容体に対するリガンドの結合をヒト受容体と同等の親和性をもって阻害することを示した。さらに他のリガンド結合実験よりFK886はNK₁受容体に選択的に結合することを示した。またスナネズミ後肢タッピング試験において、静脈内に投与されたFK886がGR73632（選択的NK₁受容体アゴニスト）の脳室内投与により誘発される後肢タッピングを用量依存的かつ0.032 mg/kg以上で有意に抑制し、静脈内に投与の5分後の脳血漿比の結果よりFK886が優れた脳内移行性を持つことが示した。

第二章ではFK886のイヌシスプラチン誘発嘔吐およびアポモルヒネ誘発嘔吐に対する作用について検討し、各種嘔吐モデルにおいてFK886が経口投与で優れた薬効を示し、経口投与後の作用発現が速やかであることより、優れた抗嘔吐作用を発揮することを示した。

第三章ではFK886のフェレットシスプラチン誘発急性ならびに遅発性嘔吐に対する作用について検討した。臨床においてがん化学療法の副作用として発現する嘔吐、特に薬剤投与の翌日より数日間にわたり発現する遅発性嘔吐は、未だコントロール不良であり患者に大きな苦痛を与える原因となっている。そこで遅発性嘔吐の研究に汎用されるフェレットシスプラチン誘発嘔吐モデルに対するFK886の制吐作用を検討した。その結果FK886が急性嘔吐と遅発性嘔吐の両者を投与プロトコールにかかわらずほぼ同じ用量で抑制したことから、FK886は急性・遅発性嘔吐の両者を直接的に抑制すると考えられた。またフェレットGR73632誘発嘔吐モデルならびに硫酸銅誘発嘔吐モデルにおいて嘔吐誘発物質のそれぞれ1, 5分前に静脈内に投与されたFK886は0.1-0.32 mg/kgで嘔吐反応を著明に抑制したことから、FK886の作用点が中枢神経系にあることが示された。さらに、GR73632誘発嘔吐および硫酸銅誘発嘔吐モデルにおける初回嘔吐発現時間は通常3分以内であることから、FK886の血中から脳への移行が速やかであることが示された。このようにFK886がフェレットにおいてシスプラチン誘発急性および遅発性嘔吐に対し予防投与ならびに治療投与で優れた抗嘔吐作用を発揮することならびにFK886の制吐作用が経口投与後速やかに発現することを示した。

以上、本論文は、選択的NK₁受容体拮抗薬FK886が、がん化学療法の急性および遅発性嘔吐に対し経口投与で有効性を示す可能性を示し、さらに経口投与後の作用発現の速いFK886は、遅発性嘔吐に対して治療的に用いられる可能性も明らかとした。

学位論文とその基礎となる報文の内容を審査した結果、本論文は博士（薬学）の学位論文としての価値を有するものと判断する。