オキシカム系抗炎症薬を基盤にした新規パーキンソン病薬の創製

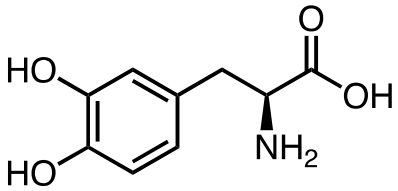
慶應義塾大学　薬学部
准教授　大江 知之

2019年9月3日

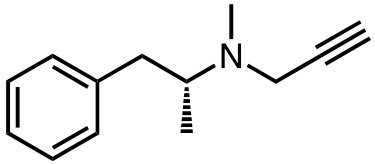
パーキンソン病（PD）

- 1817年 James Parkinson により報告
- 日本国内の患者数は推定16.3万人 (2016年)
  神経変性疾患のうち患者数第２位の難病
- 四大症状：振戦、筋固縮、無動、姿勢反射障害
- 病態：　中脳黒質の変性によるドパミン減少
- 治療：　レボドパ等のドパミン補充薬を中心とする薬物療法

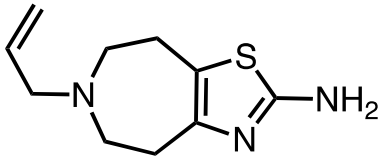
脳深部刺激療法 などの外科手術、運動療法
iPS細胞移植による治療 (2018年に治験開始)



Levodopa



Selegiline

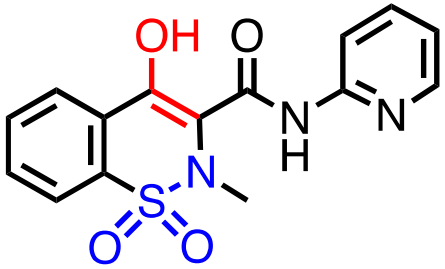


Talipexole

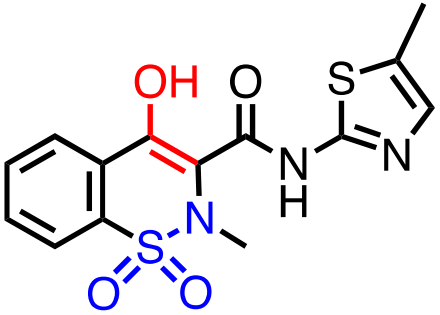
薬物療法はいずれも対症療法
根本的治療法は現時点では存在しない

オキシカム系抗炎症薬

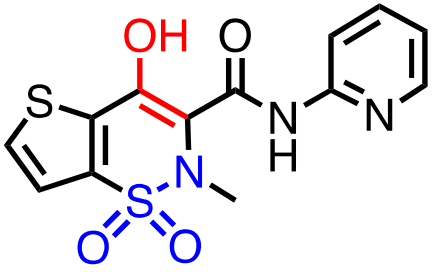
スルホンアミド基とエノールを持つ抗炎症薬
ピロキシカム、メロキシカム、テノキシカム
アンピロキシカム（ピロキシカムのプロドラッグ）



Piroxicam



Meloxicam



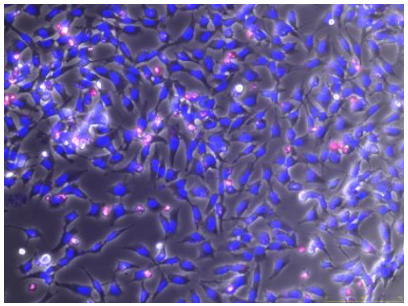
Tenoxicam

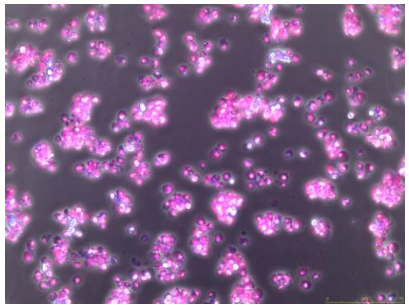
メロキシカム（モービック®）

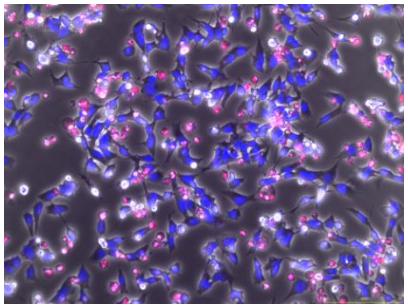
- 本邦で2000年に承認されたオキシカム系抗炎症薬
- 1日1回の服用で強い解熱鎮痛、抗炎症作用
- 関節リウマチや変形性関節症の治療に用いられる
- シクロオキシゲナーゼ(COX)-2を選択的に阻害
- 胃腸障害

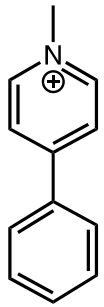
パーキンソン病薬としての オキシカム系抗炎症薬の可能性

- パーキンソン病（PD）モデル系である MPP+ 誘発神経細胞死に対して メロキシカムは濃度依存的に保護効果を示した。


Vehicle


MPP+


MPP+ + meloxicam


MPP+

- 他の NSAIDsや抗酸化剤は保護作用を示さなかった。
  → 保護作用はCOX阻害や抗酸化作用によるものではない。

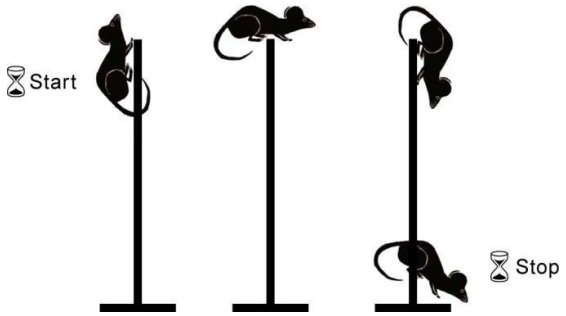
- PI3K/Akt経路の活性化状態を示すリン酸化AktはMPP+により減少し、メロキシカムはその減少を抑制した。
  また、PI3K阻害剤添加により抑制効果は消失した。
  → 神経細胞保護効果は PI3K/Akt 経路を介しており、
  一時的なドパミン補充とは異なる治療法を確立できる可能性がある。

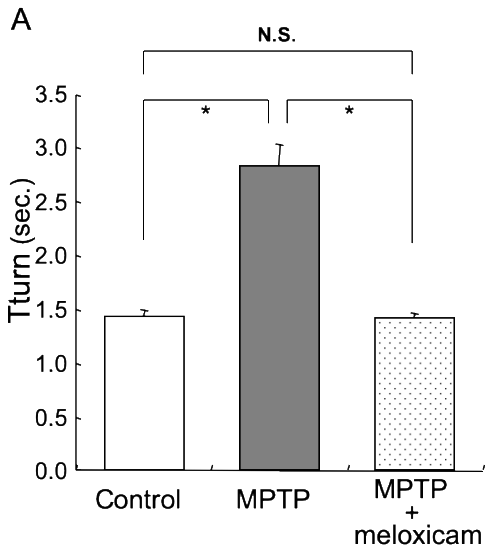
パーキンソン病薬としての オキシカム系抗炎症薬の可能性

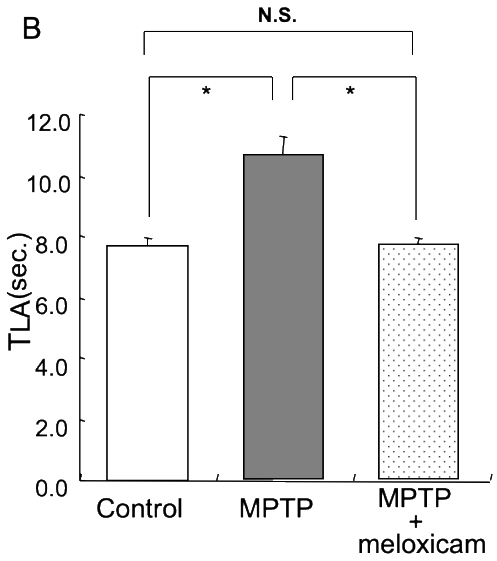
- メロキシカムはMPTP誘発PDモデルマウスの運動障害を改善した

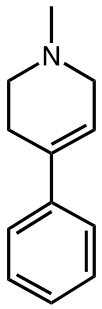
MPTP反復投与モデル　male C57BLmice
- SalineまたはMPTP (30 mg/kg) s.c. x 5 days　＋　• Saline i.p. • Meloxicam (10 mg/kg) i.p.　x 15 days

ポールテスト

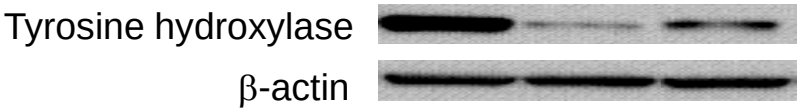


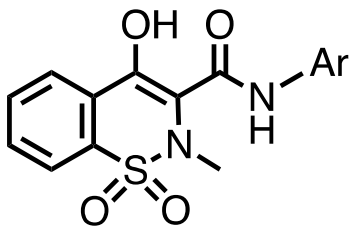






MPTP





オキシカム基本骨格

新規パーキンソン病薬となる可能性がある

オキシカム系抗炎症薬の胃腸障害

胃粘膜障害作用/抗炎症作用（ラット）

	胃粘膜障害作用 ED_{50} (mg/kg/day)	抗炎症作用 ID_{50} (mg/kg/day)	胃粘膜障害作用(ED_{50})/抗炎症作用(ID_{50})
メロキシカム	2.47	0.12	20
ピロキシカム	1.07	0.76	1.4
ジクロフェナク	2.71	1.24	2.2
ナプロキセン	11.1	11.8	0.9

モービック®インタビューフォームより抜粋

メロキシカム経口投与後24時間のラット小腸粘膜において、5 mg/kg以上の群では小腸粘膜障害が認められる。（動物用医薬品評価書より抜粋）

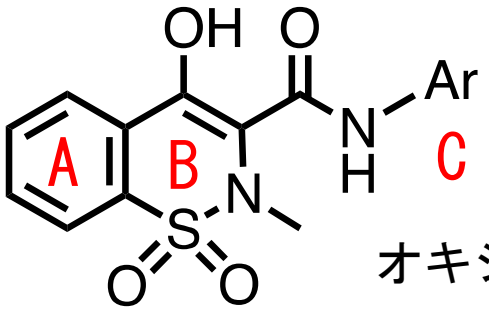
実際に前述のマウスのポールテストにおいて、経口投与（10 mg/kg ）群では死亡例が多く見られ、試験を中止した。

→ COX阻害作用が原因

オキシカム系抗炎症薬からの構造展開

創薬目標

神経細胞保護効果の増強
COX阻害の回避
中枢移行性の改善
良好な薬物動態の維持



オキシカム基本骨格

それぞれの環の変換

現在までに誘導体を約100化合物合成

化合物の評価スキーム

化合物の合成

↓

MPP^+誘発神経細胞死(SH-SY5Y)
保護効果(@30 μM)

↓

MPP^+誘発神経細胞死(SH-SY5Y)
保護効果(IC_{50})

↙

マウスにおける
血漿中濃度推移
及び脳内移行性

↓

マウスにおける薬効

↘

COX阻害活性

↓

代謝安定性

代表的化合物のプロファイル
in vitro

化合物名	A	B	メロキシカム
分子量	～300	～360	351.4
Log $D_{7.4}$	0.62	1.23	0.26
MPP^+誘発神経細胞死保護効果（IC_{50}）	2.6 μM	0.79 μM	2.0 μM
COX-1阻害@10 μM	～0%	～0%	～0%
COX-2阻害@10 μM	36%	71%	83%
ヒト肝ミクロソーム残存率	77%	82%	＞90%

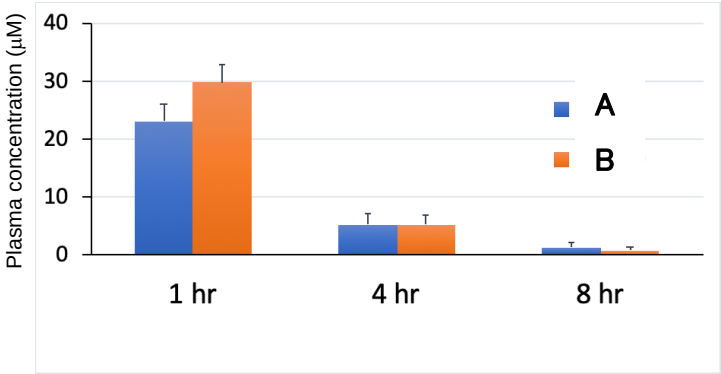
代表的化合物のプロファイル

in vivo

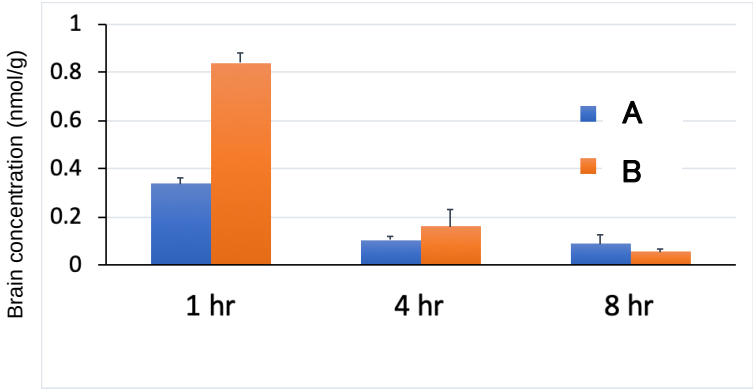
◆ マウスにおけるPK試験

化合物：A, B
動物：C57BL
投与：経口, 10 mg/kg

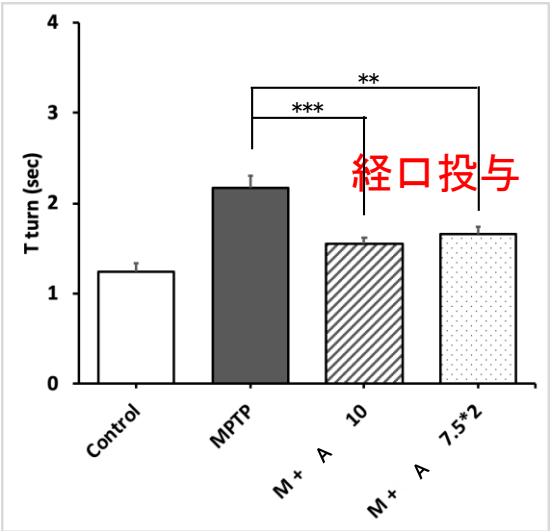
血漿中濃度推移

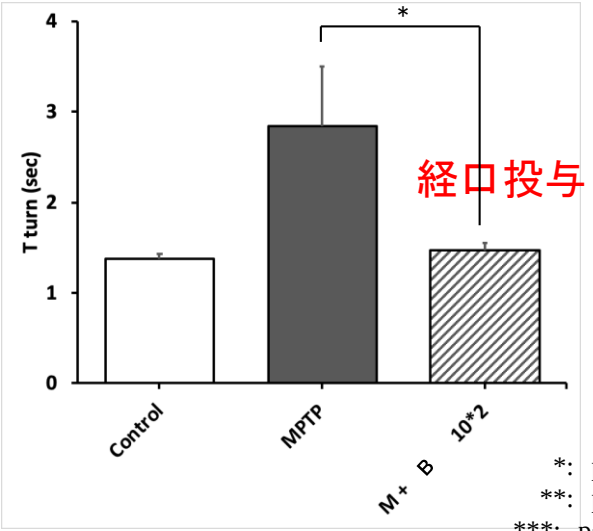


脳内濃度推移



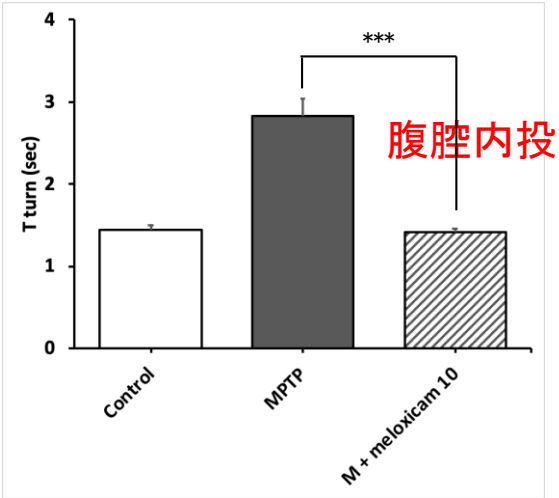
◆ マウスにおける薬効試験（ポールテスト）





*: p<0.05
**: p<0.01
***: p<0.001

参考）メロキシカム



特許出願後のアクティビティ

- 出願後1年以内の特許範囲拡大を目指し構造展開実施中。
- 国際特許出願（PCT 出願）を検討中。
- これまでよりも脳内移行性が10倍向上した化合物を見出し、高次評価を実施中。
- トランスポーターを利用して脳内移行性を向上させることを目指したプロドラッグをデザインし合成中。

新技術の特徴・従来技術との比較

- ドパミン補充療法に代表されるパーキンソン病に対するこれまでの薬物治療は基本的に対症療法であり、根本的な治療ではない。
- 本研究で見出した化合物群は、神経細胞死抑制効果を持つことから、パーキンソン病やその関連疾患の根本的治療薬となり得る。

想定される用途

- 抗パーキンソン病薬
- パーキンソン症候群の治療薬
- 神経細胞保護効果を有することより、他の神経変性疾患への適用も期待される。

実用化に向けた課題

- いくつかの化合物については、マウスにおいて予備的な薬物動態や薬効は確認済み。しかし、今後開発候補品を選ぶために、物性、薬物動態評価ならびに詳細な薬効評価が必要となる。
- 候補品選定後の非臨床・臨床開発の実施。
- 神経細胞保護効果の作用機序がまだ明らかになっていない。

企業への期待

- 今後の非臨床・臨床試験を円滑に進めるために、神経変性疾患治療薬開発の経験がある企業との共同研究を希望。
- また、優れた開発候補品の選択を目指し、我々が合成した誘導体の薬効、物性、薬物動態、安全性の評価、あるいは、さらなるリード最適化を支援して頂ける企業を希望している。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称　：　パーキンソン病治療薬
- 出願番号　：　特願2019-014281
- 出願人　：　学校法人慶應義塾
  国立大学法人旭川医科大学
- 発明者　：　増野匡彦、大江知之
  高橋恭子、安田大輔、田﨑嘉一

お問い合わせ先

慶應義塾大学
薬学部　大江　知之、増野　匡彦
ＴＥＬ　03-5400-2691
ＦＡＸ　03-5400-2691
e-mail　ohe-tm@pha.keio.ac.jp
mashino-td@pha.keio.ac.jp

慶應義塾大学
研究連携推進本部　高橋　勇美
ＴＥＬ　03－5315 － 4368
ＦＡＸ　03－5315 － 4369
e-mail　isami.takahashi@adst.keio.ac.jp