

研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書

研究開発課題名	: グルタミン酸受容体及び酸感受性イオンチャネルを分子標的としたビグアニド誘導体の新規脳機能保護薬としての有用性
プロジェクトリーダー	: (株)新日本科学
所属機関	: (株)新日本科学
研究責任者	: 益子崇 (日本大学)

1. 研究開発の目的

脳梗塞の主要な原因である脳虚血により神経細胞への酸素及びグルコースの供給量が不足し、細胞外のグルタミン酸及び水素イオン濃度の上昇が引き起こされる。これにより、グルタミン酸受容体である NMDAR 及び酸感受性イオンチャネルである ASIC1a が相乗的に過度に活性化し、細胞内カルシウム濃度を上昇させ、神経細胞死を誘発させることで脳梗塞の症状増悪を引き起こさせる。我々は、これらの両チャネル活性を顕著に抑制するビグアニド誘導体を複数合成し、脳機能改善薬としての有用性を確認する。具体的には、脳虚血発症後何時間までビグアニド誘導体が神経細胞保護効果を発揮するか確認する。特に現在臨床で用いられている血栓溶解剤 tPA の治療可能時間である脳虚血発症後 4.5 時間を超越する効果につき、動物実験で確認することを目標とする。

2. 研究開発の概要

①成果

開発候補品 MS-508 の薬効に関して、マウス PIT モデルでは虚血開始 12 時間後まで、マウス tMCAO モデルにおいては、虚血開始 15 時間後まで、本開発品の投与により、梗塞巣の縮小効果を確認できた。臨床での脳梗塞の標準的な治療法では、虚血開始 4.5 時間後までしか市販血栓溶解剤 tPA に適用がなく、この治療可能時間を本開発品が大幅に引き上げる可能性を見出した。また本開発品の脳移行性に関しては、腹腔内投与後、血液脳関門を通過し脳内に移行することを確認できた。本開発候補品の阻害標的は、ASIC のサブタイプやグルタミン酸受容体の種類に特異性があることを確認できた。また先行特許調査・先行文献調査を通して、競合品や市場の状況を整理し、開発候補品の市場ポジショニングを精査できた。

研究開発目標	達成度
①脳虚血モデルマウスに対するビグアニド誘導体の神経細胞保護効果の評価	①PIT モデルで作製した脳虚血マウスでは、虚血開始 12 時間後に 1mg/kg MS-508 を腹腔に投与することでも有意に梗塞巣の縮小が認められた。そしてこの梗塞巣の縮小効果が得られる投与タイミングとしては、少なくとも虚血開始後 12 時間までであることが分かった。tMCAO モデルにおいても虚血・再灌流 15 時間後まで梗塞巣の縮小が見られ、目標を達成した。また、MS-508 は tPA やエダラボンと比較して、低用量で顕著な梗塞巣の縮小効果を示し、その効果を確認できる Time window(治療可能時間)は長いことが明らかとなった。目標について

<p>②ビグアニド誘導体の脳内移行性の定量的評価</p>	<p>すべて達成された。</p> <p>②あらかじめ MS-508 (1mg/kg)を腹腔に前投与した群における大脳内微量投与後の[3H]MK-801 のマウス脳内残存量は、生理食塩溶液(control)を同様に処理した群に比べて、速やかな消失を示すことを明らかにし、目標を達成した。このことから、MS508 は腹腔内投与後、血液脳関門を通過し脳内に移行し、NMDA 受容体の占有することが生体内で明らかになった。目標は達成された。</p>
<p>③ビグアニド誘導体の構造の最適化とヘテロタイプ酸感受性イオンチャネルに対する阻害効果の評価</p>	<p>③MS-508 のベンゼンの代わりにアルキル基を付加した PBGOct は、ASIC1a 及び NMDAR 活性に対して顕著な阻害作用を示した。PBGOct の阻害の程度は MS-508 とほぼ同等程度であった。また、MS-508 は、ASIC1a/ASIC2b サブタイプに対して顕著な阻害作用を示し、IC50 値は 2.2 μM で目標を達成した。</p> <p>MS-508 は酸感受性イオンチャネルのうち、ASIC1a 及び ASIC1a/ASIC2b を阻害するが ASIC3 には影響を示さなかった。また、グルタミン酸受容体のうち、NMDAR を阻害するが AMPAR には影響を示さなかった。これらの結果から MS-508 のチャンネル・ブロック作用は特異性を有していることが示された。目標は概ね達成された。</p>
<p>④事業化可能性評価：市場調査により製品化可能性についての検討</p>	<p>④先行特許調査を行い、競合リスクのある類似特許がない事を確認できた。脳保護薬及び ASIC 阻害剤、開発候補化合物の構造について、先行文献調査を行い、競合品や類似品を含めて整理できた。脳保護薬に関する市場調査を行い、脳保護薬の開発の困難性を先行開発品の失敗例で詳細に確認すると共に、開発候補品の市場ポジショニングを明確にできた。得られている試験結果から事業性を総合的に評価すると共に、対象疾患として神経変性疾患への展開可能性や必要となる市場優位性を確認できた。目標は概ね達成された。</p>

②今後の展開

グルタミン酸受容体の1種であるNMDAR及び酸感受性イオンチャネルのASIC1aは、脳虚血以外にもパーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患の細胞死に深く関与していることが報告されている。そこで、MS-508の神経変性疾患における薬効薬理作用の検証を目指し、アルツハイマー病に次いで患者数の多いパーキンソン病に対する効果についてin vitro及びin vivo実験系を用いて大学にて検討を継続する予定である。これらの検討を実施するため、公的な研究開発支援制度(JST

A-STEP 探索タイプ)を活用して、製品化に向けた研究開発を継続する予定である。

3. 総合所見

NMDAR 及び ASIC1a を顕著に抑制するピグアニド誘導体が、脳梗塞モデルで tPA との併用で有効性を示すことが明らかになり、本シリーズ化合物の創薬リード化合物になることが示され、一定の成果は得られた。

今後は、化合物の構造最適化を行う中で、開発化合物を見出す可能性があり、イノベーション創出も期待できる。