

研究成果最適展開支援事業 (A-STEP) FS ステージ (シーズ顕在化) 事後評価報告書

プロジェクトリーダー (企業責任者) : (株) マイクロン

研究責任者 : 岐阜大学 古田 享史

研究開発課題名 : 新規な神経障害性疼痛治療薬の合成技術の開発とその初期安全性の評価

1. 研究開発の目的

本研究課題は慢性・難治性の神経障害性疼痛の治療薬となり得る新規ピロリジン誘導体の合成技術の開発と化合物の初期安全性を評価・確認することである。即ち、これらの成果に基づき、本件化合物の中から神経障害性疼痛に特異的に作用し、副作用が少ない神経障害性疼痛治療薬を創出することを目指す。

2. 研究開発の概要

①成果

新規ピロリジン類縁体の合成に成功し、アロディニア抑制活性評価試験に提供した。これらの化合物のうち 2 化合物はマウスにおけるアクロメリン酸誘発アロディニアを強力に抑制することを確認した。しかし、ひとつは高用量では逆にアロディニアを誘発することが明らかとなったため、残りの 1 化合物を開発候補化合物として選択した。選択した化合物は開発シードとした化合物とは異なり、グルタミン酸受容体に対する結合性も低く、副作用のない薬剤候補として良好なプロファイルを示した。しかし、親水性が高く、経口投与では脳脊髄到達性が低かったことからプロドラッグ化も実施した。合成したプロドラッグ体は血中での安定性が低く、脳脊髄到達性の向上には至らなかった。一方、開発シード化合物およびプロドラッグ体を用いて PET トレーサー合成のための前駆体ホウ素化合物の効率合成法と $[^{14}\text{C}]\text{CH}_3$ 標識法を確立することができた。これにより、小動物からサルでの化合物の体内動態解析や脳血液関門の透過性の評価に道筋を開くことができた。

②今後の展開

本課題で選定した、髄腔内投与により神経障害性疼痛を選択的に抑制できる化合物の経口投与による脳脊髄到達性を向上させるため、プロドラッグ化を含めたドラッグデリバリーシステムのさらなる検討が必要である。特に、血中での安定性、血液脳関門の透過性、標的部位での活性体生成効率等を、PET プローブの活用などにより評価しながら化合物の最適化を図ることで、新たな薬剤開発候補化合物が創製できるものと考えている。一方、新たに見いだしたカイニン酸受容体リガンド型化合物については全く新しいタイプの薬剤開発に繋がる可能性があり、引き続き研究を推進する。

3. 総合所見

当初の目標に対して、期待したほどの成果は得られなかった。

神経障害性疼痛の治療薬となり得る新規ピロリジン誘導体の合成をし、動物モデルでアロディニア抑制を評価した結果、2 個の候補化合物を見出した。経口投与による薬物脳内移行率が低いため、そのプロドラッグ体も合成した。しかしながら、薬物の血中安定性および脳内移行率を改善することはできなかった。

今回得られた知見から、今後、脳内移行性が良い新規化合物の最適化を図ることが望まれる。