

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) : 日本ケミファ (株)

研究責任者 : 福井大学 村松 郁延

研究開発課題名 : α_{1L} -アドレナリン受容体選択的アゴニストの探索とその応用研究

1. 研究開発の目的

これまでに我々は、ヒトの下部尿路系の収縮に α_{1L} -アドレナリン受容体の一つである α_{1L} サブタイプの関与が大きいことを明らかにしてきた。本研究では、既に見出したプロトタイプ化合物の情報を基に周辺化合物やプロドラッグを合成し、我々の樹立した α_{1L} サブタイプを優位に発現させた細胞を用いて α_{1L} サブタイプに選択的なアゴニストを見出して、女性の約半数が経験し、重症化すると著しいQOLの低下を来す腹圧性尿失禁の治療薬への応用を目指した。また、 α_{1A} サブタイプと共通の遺伝子から発現する α_{1L} サブタイプの特異な発現分子メカニズムの解明を目指した。

2. 研究開発の概要

①成果

プロトタイプ化合物のプロドラッグ化には成功しなかったが、 α_{1L} サブタイプを優位に発現した細胞株を用いて従来よりも効率的にスクリーニングを実施し、プロトタイプ化合物に優る α_{1L} サブタイプへの選択性を有する新規なフルアゴニストを複数見出した。これらの化合物は、 α_{1L} サブタイプを介する収縮反応に特異性の高い膀胱頸部を含む評価系においてもプロトタイプ化合物に優る活性を示し、特許を出願した。合成的な難易度の高さや構造修飾の許容範囲の狭さといった制約はあるものの、今後もより高活性で選択性の高い化合物の探索を継続し、予想される副作用 (血圧上昇、嘔吐など) を回避した経口適用の腹圧性尿失禁治療薬の創製を目指す。

②今後の展開

これまでの研究から我々は、 α_{1L} サブタイプでのアゴニスト活性やその選択性に関する構造活性情報を集積し、リード化合物となり得る化合物を複数見出した。また、効率的なスクリーニング手法と α_{1L} サブタイプに関する薬理学的データを有することから、今後、モデル動物による評価も視野に入れ、より α_{1L} サブタイプに選択的なアゴニストを創製し、嘔吐等の副作用を発現しない腹圧性尿失禁治療薬の開発を目指す。

3. 総合所見

概ね期待通りの成果が得られ、イノベーション創出が期待される。

腹圧性尿失禁の治療薬への応用を目指し、 α_{1L} サブタイプでのアゴニスト活性やその選択性に関する構造活性情報を集積し、リード化合物となり得る化合物を見出した。しかしながら、嘔吐などの副作用がイヌで発現することから、期間内で、最適な候補化合物を得ることはできなかった。

今後は α_{1L} サブタイプにより選択的なアゴニストのリード化合物の最適化および動物での安全性評価を含めて、最終候補化合物を同定することが望まれる。