

平成 20 年度顕在化ステージ 事後評価報告書

シーズ顕在化プロデューサー所属機関名： 日本ケミファ株式会社

研究リーダー所属機関名 : 九州大学

課題名： 新規神経因性疼痛治療薬の創薬研究

1. 顕在化ステージの目的

神経因性疼痛は、モルヒネなどの麻薬性鎮痛薬でさえも効かない強い痛みを伴う疾患であり、現在でも機序がよくわからず、満足すべき治療薬もない。神経因性疼痛モデル動物では脊髄ミクログリアが非常に活性化し、ATP 受容体の一つである P2X4 受容体が過剰に発現している事実から、P2X4 受容体アンタゴニスト作用を有する薬物を見出せば新たな神経因性疼痛治療薬になり得ると考え本研究を開始した。本研究の目的は、新規な低分子化合物を合成し、薬効スクリーニング (in vitro, in vivo)、安全性および薬物動態の評価を行い、新規医薬品候補物質のシーズを創製するとともに、P2X4 受容体アンタゴニスト作用を中心とした薬効発現機序を解明することを目的とした。

2. 成果の概要 研究実施者の完了報告書より抜粋

大学の研究成果

抗うつ薬 SSRI の allodynia 抑制作用は、その作用強度順位 (paroxetine>>fluvoxamine>citalopram) が P2X4 受容体阻害作用の強度順序と一致した。また、これらの薬剤の allodynia 抑制作用はセロトニントランスポーターに対する阻害作用強度比とは異なることから、セロトニントランスポーターの阻害による下降性抑制機構の賦活が本神経因性疼痛モデルにおける allodynia 抑制作用に主たる役割を果たしているとは考えにくいと判断された。むしろ、神経因性疼痛モデルにおける allodynia 抑制作用に P2X4 受容体阻害作用が大きな役割を果たしているという仮説を支持するものである。

企業の研究成果

本研究結果により、我々は特許性のある強力な P2X4 受容体アンタゴニストを見出すとともに、これらの化合物は in vivo の神経因性疼痛モデルの局所投与 (脊髄腔内投与) で強力な鎮痛効果を示し、さらに静脈内投与でも有効性が確認できたことから、P2X4 受容体阻害薬が有力な神経因性疼痛治療薬となる可能性を示した。さらに、代表化合物の予備的な安全性試験を実施し、hERG 試験や遺伝毒性もクリアーできることを確認するとともに、予備的な薬物動態試験より代表化合物の今後改善すべき課題も明らかにした。

3. 総合所見

当初の目標に対して概ね期待通りの成果が得られている。特許性のある強力な P2X4 受容体アンタゴニストを見出し、脊髄内投与で鎮痛効果を示し、静脈内投与でも効果を認め、予備的な安全性試験も実施した。より完成度の高い化合物を見出せば、イノベーション創出が期待できる。