

## 論文の内容の要旨

### 論文題目

新規トリプル型 neurokinin 受容体拮抗剤 CS-003 の薬効薬理作用に関する研究

### 氏名

土田 洋

Neurokinin (NK、tachykinin) は神経ペプチドで、主に知覚神経 C 線維から放出される神経伝達物質である。知覚神経 C 線維は求心性に情報を伝達するが、いわゆる軸索反射と呼ばれる反応により、末梢組織にも神経伝達物質を放出し、全身性に様々な作用を呼び起こす。これまでのところ、知覚神経 C 線維はカプサイシンや機械的および化学的な刺激以外にも、炎症に起因する histamine や bradykinin などによっても活性化され、末梢組織に放出された NK により炎症が増悪する神経原性炎症が様々な病態に関わっていることが報告されている。

NK の中で特に substance P (SP)、neurokinin A (NKA)、neurokinin B (NKB) に対する研究が進んでいるが、いずれも C 末端に Phe/Gly/Leu/Met を含む共通モチーフを持つ約 10 アミノ酸からなるペプチドである。NK 受容体は三つのサブタイプ NK<sub>1</sub>、NK<sub>2</sub>、NK<sub>3</sub> が報告されている。これら受容体は G タンパク共役型受容体で、phospholipase C の活性化を介して細胞内シグナルを伝達する。SP は NK<sub>1</sub> 受容体に対して最も強い親和性を示し、NKA は NK<sub>2</sub> 受容体、NKB は NK<sub>3</sub> 受容体に対して最も強い親和性を示すが、各リガンドは他の受容体サブタイプに対してもフルアゴニストとして作用する。

NK 受容体は全身性に発現して様々な生理作用に関わっているが、特に呼吸器では上皮・血管内皮・気道平滑筋・分泌腺・炎症細胞などに広く分布しており、気道収縮・粘液分泌・咳など様々な生理作用に関与することが報告されている。これらの作用は、特定の 1 つの受容体サブタイプだけではなく、三種類の様々な受容体サブタイプを介して誘発されており、このことから我々は、1 つの受容体サブタイプだけを抑えるサブタイプ選択的 NK 受容体拮抗剤よりも三種類全ての受容体サブタイプを阻害するトリプル型 NK 受容体

拮抗剤の方が強い薬効が期待できると考え、新規トリプル型 NK 受容体拮抗剤 CS-003 を合成した。

## 1. CS-003 の薬理学的プロファイルの解析

### (1) *In vitro*

CS-003 はモルフォリン骨格にスピロ環およびトリメトキシベンゾイル基を配した化学構造をした分子量 710.11 の低分子化合物で、ヒト NK<sub>1</sub>、NK<sub>2</sub>、NK<sub>3</sub> 受容体に対してそれぞれ 2.3、0.54、0.74 nM の K<sub>i</sub> 値を示し、モルモット NK 受容体に対してもヒトと同様に強い親和性を示した。

CS-003 の細胞における受容体拮抗活性はヒト NK 受容体発現細胞を用いて評価した。ヒト NK 受容体発現細胞を各リガンドで刺激することによりリガンド濃度依存的に inositol phosphate 産生 (IP) が認められ、CS-003 は IP 産生量を濃度依存的に抑制した。

### (2) *In vivo*

CS-003 の *in vivo* での活性についてはモルモットを用いて検討した。NK<sub>1</sub> 受容体拮抗活性は SP で誘発した気道血管透過性の亢進、NK<sub>2</sub> 受容体拮抗活性は NKA で誘発した気道収縮、NK<sub>3</sub> 受容体拮抗活性は NKB で誘発した気道収縮を指標に評価した。CS-003 静脈内投与により、各気道反応は用量依存的に抑制され、NK<sub>1</sub>、NK<sub>2</sub>、NK<sub>3</sub> 受容体拮抗活性 ID<sub>50</sub> 値はそれぞれ 0.13、0.040、0.063 mg/kg であった。また、CS-003 経口投与でも用量依存的な抑制作用が認められ、ID<sub>50</sub> 値はそれぞれ 3.6、1.3、0.89 mg/kg であった。

## 2. CS-003 の呼吸器疾患モデルにおける薬効

### (1) カプサイシン誘発気道収縮モデル

唐辛子の成分であるカプサイシンは知覚神経を刺激することによりモルモットにおいて気道収縮を誘発する。このカプサイシンにより誘発された気道収縮は、十分な用量の NK<sub>2</sub> 選択的拮抗剤 SR 48968 により 59%有意に抑制されたが、NK<sub>1</sub> 選択的拮抗剤 FK888 および NK<sub>3</sub> 選択的拮抗剤 SB 223956 では抑制されなかった。CS-003 静脈内投与はこの気道収縮を用量依存的に抑制して、ID<sub>50</sub> 値は 0.27 mg/kg であった。また、CS-003 は最高用量の 1.0 mg/kg では 85%の抑制作用を示し、十分な用量を投与した NK 受容体サブタイプ選択的拮抗剤よりも高い抑制率を示した。この結果は、複数の NK 受容体サブタイプを阻害するトリプル型 NK 受容体拮抗剤 CS-003 の受容体サブタイプ選択的拮抗剤に対する優位性を指示する結果である。

### (2) アレルギー性鼻炎モデル

アレルギー性鼻炎では、肥満細胞や好酸球を主体とした炎症が認められ、これら炎症細胞から放出された化学メディエーターは血管などに作用することにより、鼻閉を誘発する

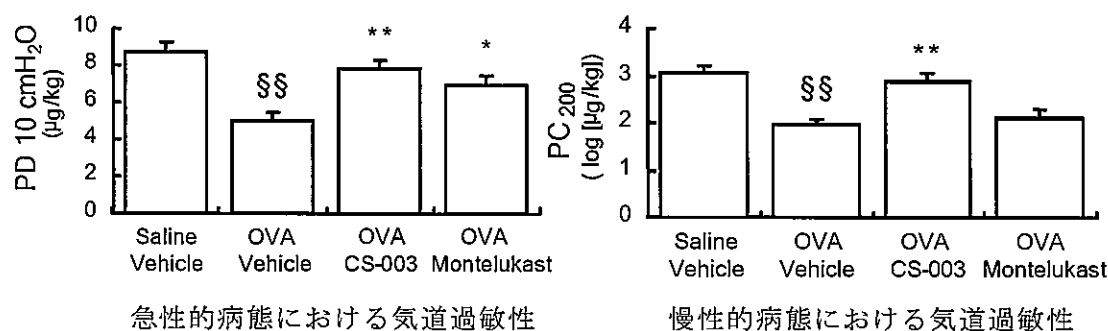
ことが報告されている。また、histamine や leukotriene などの化学メディエーターは知覚神経を刺激することにより NK を放出させることも報告されており、鼻閉に対しては NK<sub>1</sub> 受容体選択的拮抗剤あるいは NK<sub>2</sub> 受容体選択的拮抗剤が薬効を示すことが既に報告されているが、その抑制作用は完全ではなく、三種類全ての NK 受容体サブタイプを阻害した場合の薬効は報告されていない。

抗原を用いて作製したモルモットアレルギー性鼻炎モデルにおいて、経口投与した CS-003 は鼻閉の即時反応および遅発反応をともに用量依存的に抑制し、広範な抗炎症作用を示すステロイドと同様にほぼ完全に鼻閉反応を抑制した。

### (3) アレルギー性喘息モデル

アレルギー性の気管支喘息ではアレルギー性鼻炎と同じように好酸球主体の炎症が認められている。最も重要な症状である喘息発作の原因、気道過敏性の亢進に関してはメカニズムが完全にはわかっていないが、慢性的な炎症による気道リモデリング（気道壁の肥厚、分泌細胞の増加）などの関与が報告されており、抗炎症薬としてステロイドやロイコトリエン受容体拮抗薬が処方されている。NK に関しては、受容体サブタイプ選択的拮抗剤を用いた動物での検討により、三種類の受容体サブタイプが全て気道過敏性の亢進に関与していると報告されている。

単回抗原吸入させた急性的病態、および3回にわたり抗原吸入させた慢性的病態のモルモットアレルギー性喘息モデルを作製して薬剤評価した結果、CS-003 経口投与では急性のおよび慢性的な両モデルでともに有意な気道過敏性亢進抑制作用を示した。一方、leukotriene 拮抗薬 montelukast は急性的病態では気道過敏性の亢進を有意に抑制したが、慢性的病態では抑制しなかった。このことから、臨床病態をより反映していると考えられる慢性的な喘息病態モデルでは leukotriene よりも NK の関与が大きくなっていることが明らかとなった。



### (4) 咳モデル

呼吸器科を訪れる患者が最も多く訴える症状は咳嗽であり、患者の QOL を著しく低下させる。CS-003 および NK 受容体サブタイプ選択的拮抗剤をモルモットクエン酸誘発咳モデルで評価した結果、選択的拮抗剤では NK<sub>2</sub> 拮抗剤 SR 48968 が最大薬効を示したが、

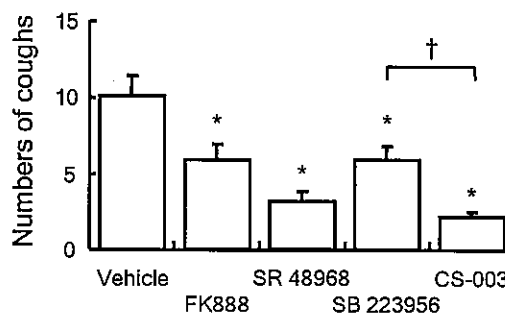
CS-003 は SR 48968 の抑制率を上回る 77%抑制という強い鎮咳作用を示した。また、カプサイシン誘発咳モデルでも評価した結果、CS-003 は中枢性鎮咳薬 codeine を上回る 72%抑制という非常に強い鎮咳作用を示した。CS-003 は複数の受容体サブタイプを抑制することで非常に強い鎮咳作用を示すと考えられる。

モルモットクエン酸誘発咳モデル

NK<sub>1</sub>拮抗剤：FK888

NK<sub>2</sub>拮抗剤：SR 48968

NK<sub>3</sub>拮抗剤：SB 223956



### (5) タバコ煙誘発肺炎症

呼吸器では喫煙により発症リスクが上昇する疾患が多数報告されている。タバコ主流煙は知覚神経を刺激することが報告されており、動物での NK 受容体拮抗剤を用いた検討から、タバコ主流煙誘発気道反応への各 NK 受容体の関与が報告されているが、トリプル型 NK 受容体拮抗剤による抑制作用については報告されていない。CS-003 はモルモットにおけるタバコ煙誘発気道収縮および気道血管透過性亢進だけでなく、新たに気道粘液分泌を抑制することを明らかにした。

### 3. まとめ

新たに合成されたトリプル型 NK 受容体拮抗剤 CS-003 はモルモットにおいて、気道収縮・鼻炎・喘息・咳・喀痰分泌に非常に強い薬効を示した。これらの結果の内、カプサイシン誘発気道収縮およびクエン酸誘発咳においては、全ての NK 受容体サブタイプ選択的拮抗剤よりも強い抑制作用を示したことから、CS-003 は複数の NK 受容体サブタイプを阻害することの治療薬としての有用性を明らかにした。また、CS-003 はアレルギー性鼻炎においては経口ステロイドと同等の鼻閉抑制作用を示し、アレルギー性喘息モデルでは leukotriene 拮抗薬よりも強い気道過敏性改善作用を示し、更にカプサイシン誘発咳においては中枢性鎮咳薬 codeine よりも強い鎮咳作用を示した。様々な呼吸器疾患の原因とも考えられるタバコ煙で誘発した気道反応に対しても CS-003 は薬効を示した。

本研究成果は NK の呼吸器病態における重要性を強く支持するものであり、NK 受容体は様々な呼吸器疾患の創薬標的として有望であることから、呼吸器疾患を対象として CS-003 経口剤の臨床試験が開始されたが、副作用により中止された。臨床開発の面では、呼吸器疾患においては吸入剤への剤形変更が考えられるが、NK 受容体は全身性に発現していることから、呼吸器疾患以外にも様々な疾患に対する NK の重要性を明らかに出来る点で CS-003 は非常に有用な化合物である。