

氏 名	お 越 ち たけ ひろ 智 武 洋
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 648 号
学位授与の日付	平 成 13 年 7 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	複合鎮痛作用機序を有する新規ピラゾール誘導体鎮痛薬 FR140423 の薬理学的研究

論文調査委員 (主 査) 教授 佐藤 公道 教授 赤池 昭紀 教授 市川 厚

論 文 内 容 の 要 旨

痛みは、慢性関節リウマチや末期癌患者において共通した症状であり、患者の QOL (quality of life) を改善させることに鎮痛薬が使用されている。主な鎮痛薬として、非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) と麻薬性鎮痛薬がある。NSAIDs は関節痛や腰痛等の比較的軽度の痛みに、麻薬性鎮痛薬は癌性疼痛や手術後痛等の激しい疼痛に使われている。これらの使用上の問題として、NSAIDs では胃粘膜細胞保護作用に関わる酵素シクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase: COX)-1 と炎症発現に関わるアイソザイム COX-2 の両方を非選択的に阻害することによる胃腸管障害や腎機能障害等の副作用が、麻薬性鎮痛薬のモルヒネでは μ -オピオイド受容体アゴニスト作用に基づく薬物依存性や呼吸抑制作用等の副作用がそれぞれ起こる。したがって、副作用のない新しい作用機序に基づく鎮痛薬を創製することは疼痛治療の上で重要な意義を有している。

そこで筆者は、理想的な NSAIDs の探索を目的として、新規ピラゾール誘導体より選択的 COX-2 阻害薬 FR140423 (3-difluoromethyl)-1-(4-methoxyphenyl)-5-[4-(methylsulfinyl)phenyl]pyrazole) を見出し、その鎮痛作用機序を追及する過程で、本化合物が末梢炎症部位におけるプロスタグランディン (prostaglandin: PG) 生合成阻害のみならず、脊髄内オピオイド受容体賦活という新奇的な複合機序を有しているという興味ある知見を得た。

1) FR140423 の鎮痛作用の特徴

イーストをラット足蹠皮下に注射することにより、炎症性浮腫を伴う痛覚過敏モデルを作製した。イースト注射 4 時間後に炎症足において痛覚過敏が観察され、FR140423 は鎮痛作用を示した ($ED_{50} = 0.79 \text{ mg/kg}$)。この鎮痛作用はナロキソンにより約 1/5 に減弱されたが、完全には抑制されなかった。本薬物はイーストを投与していない正常足においても鎮痛作用を惹起し、その作用はナロキソンにより完全に抑制された。一方、FR140423 は胃腸管刺激作用をほとんど示さなかった。

2) FR140423 の末梢プロスタグランディン産生抑制作用

イースト炎症足よりアラキドン酸代謝物を抽出して調べたところ、4 時間後に炎症足中の PGE_2 およびトロンボキサン (thromboxane: TX) B_2 、ロイコトリエン B_4 産生が増大した。FR140423 の経口投与により炎症足中の PGE_2 および TXB_2 産生のみ抑制され、それらの ED_{50} 値はそれぞれ 3.8 および 2.2 mg/kg であった。なお、本薬物の炎症足における PG 産生抑制作用はナロキソンにより拮抗されなかった。

3) FR140423 の鎮痛作用における脊髄内 δ -オピオイド受容体の関与

正常マウスを用いた Haffner 法において、経口投与および脊髄クモ膜下腔内投与された FR140423 は用量依存的な鎮痛作用を示し、FR140423 の ED_{50} 値はそれぞれ 21 mg/kg および 3.1 $\mu\text{g/mouse}$ であった。しかし、FR140423 (8-64 $\mu\text{g/mouse}$) を側脳室内投与した場合、鎮痛作用を示さなかった。上記の鎮痛作用は δ -オピオイド受容体アンタゴニストのナルトリンドール脊髄クモ膜下腔内投与により完全に拮抗された。しかし、ナルトリンドール側脳室内投与、 μ -および κ -オピオイド受容体アンタゴニストの脊髄クモ膜下腔内投与の場合は、FR140423 の鎮痛作用に影響を及ぼさなかった。FR140423 を連続投与したマウスにおいて、ナロキソンによるジャンピングおよび下痢反応は誘導されなかった。マウス・

脊髄神経膜画分の各種オピオイド受容体結合に対し、FR140423は最大濃度100 μ Mまで無影響であった。したがって、FR140423は上位中枢ではなく、脊髄の δ -オピオイド受容体を間接的に刺激することが示された。

4) FR140423の鎮痛作用における脊髄内キョートルフィン神経の関与

正常マウスを用いたHaffner法におけるFR140423の鎮痛作用は、脊髄クモ膜下腔内投与したキョートルフィン受容体アンタゴニスト(Leu-Arg)により完全に拮抗されたが、Leu-Arg側脳室内投与では影響されなかった。マウス・脊髄神経膜画分のキョートルフィン受容体結合に対し、FR140423は最大濃度1000 μ Mまで無影響であった。したがって、FR140423は脊髄のキョートルフィン含有神経を活性化することにより、間接的に鎮痛作用を惹起することが明らかとなった。

以上筆者は、FR140423が、末梢の炎症部位におけるCOX-2阻害によるPG産生抑制作用に加え、脊髄内のキョートルフィン受容体、および δ -オピオイド受容体を間接的に刺激することにより鎮痛作用を発揮するという新奇な複合的機序を有する鎮痛薬であることを明らかにし、既存鎮痛薬のNSAIDsやモルヒネに代わる副作用のない新しい鎮痛薬創製の可能性を示した。これらの知見は新規鎮痛薬の探索研究にとって重要な情報を与えるものである。

論文審査の結果の要旨

鎮痛薬として現在よく用いられているアスピリン等の非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)およびモルヒネ等の麻薬性鎮痛薬は、互いに作用機序は異なるが、それぞれに副作用を抱えているため、副作用のない鎮痛薬が望まれている。著者は、NSAIDsの副作用の原因であるシクロオキシゲナーゼ(COX)のアイソザイムの一つCOX-1には作用せず、抗炎症・鎮痛作用に役立つアイソザイムCOX-2を特異的に阻害するFR140423を見いだしたが、さらに、その鎮痛作用発現には新奇で複合的な機序が関与していることを明らかにした。

第1章 FR140423の鎮痛作用の特徴

経口投与されたFR140423は、従来の代表的NSAIDであるインドメタシンとは異なり鎮痛用量の100倍量によっても胃障害を全く生ぜしめなかったが、イースト誘発痛覚過敏モデルにおける鎮痛作用のED₅₀値は0.79 mg/kgで、インドメタシンより約4倍強力であった。また、このED₅₀値はオピオイド受容体拮抗薬であるナロキソン前処置によって4.4 mg/kgに増大したが、インドメタシンのそれは無影響であった。さらに、FR140423は、モルヒネと同様、炎症などを起こしていない正常足でも、ナロキソンによって拮抗可能な疼痛閾値上昇作用を発現したが、インドメタシンはそのような作用を起こさなかった。

第2章 FR140423の末梢プロスタグランدين産生抑制作用

経口投与されたFR140423は、イースト誘発痛覚過敏の時間経過に対応して増大する炎症足でのPGE₂およびTXA₂産生を用量依存的に抑制し、それぞれのED₅₀値は3.8 mg/kgおよび2.2 mg/kgであった。これらの値はナロキソン前処置時のイースト誘発痛覚過敏抑制作用のそれとほぼ同程度であり、また、インドメタシンの同様の作用のED₅₀値とも近似していた。一方、炎症足でのプロスタグランدين産生抑制作用はナロキソンによって影響されなかった。

第3章 FR140423の鎮痛作用における脊髄内 δ -オピオイド受容体の関与

正常マウスに圧刺激を適用する鎮痛試験法において、FR140423は経口あるいは脊髄くも膜下腔内(i.t.)投与により用量依存的な鎮痛作用を発現したが、側脳室内投与によっては鎮痛作用を示さなかった。また、この鎮痛作用は、i.t.処置された δ -オピオイド受容体選択的拮抗薬ナルトリンドールにより完全に拮抗されたが、 μ -オピオイド受容体選択的拮抗薬ナロキソネジンあるいは κ -オピオイド受容体選択的拮抗薬ノルビナルトルフィミンによっては全く影響されなかった。さらに、FR140423を連続投与しても、モルヒネ連続投与時に見られるナロキソン誘発ジャンピングおよび下痢反応は全く認められなかった。一方、FR140423自体は各種オピオイド受容体には直接結合しなかった。これらの結果から、FR140423は、上位中枢を介さず、脊髄内の δ -オピオイド受容体を間接的に刺激して鎮痛作用を惹起することが示唆される。

第4章 FR140423の鎮痛作用における脊髄内キョートルフィン神経の関与

第3章と同様の方法で調べたFR140423の鎮痛作用は、i.t.投与されたキョートルフィン受容体拮抗薬Leu-Argによって完全に抑制された。同様なLeu-Argの投与はモルヒネの鎮痛作用には有意な影響を及ぼさなかった。一方、マウス脊髄神

経画分のキョートルフィン受容体に対して FR140423 は全く結合しなかった。これらの結果から、FR140423 は、脊髄内キョートルフィン含有神経を何らかの機序で活性化することにより間接的に鎮痛作用を惹起することが示唆される。

以上著者は、FR140423 が、末梢の炎症部位における COX-2 選択的阻害によるプロスタグランディン産生抑制作用に加え、脊髄内のキョートルフィン受容体、 δ -オピオイド受容体の間接的な刺激を介して鎮痛作用を発揮するという新奇な複合機序を有する鎮痛薬であることを明らかにした。これらの知見は、新規鎮痛薬の探索研究に対して重要な情報を与え、既存の鎮痛薬に代わる副作用のない新しい鎮痛薬創製の可能性を示すものである。

よって、本論文を博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

さらに、平成13年6月12日に論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。