

平成 22 年 4 月 28 日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2009

課題番号：20790101

研究課題名（和文） 炎症関連希少疾病治療薬候補物質の創出

研究課題名（英文） Creation of drug candidates for the treatment of inflammatory orphan disease

研究代表者

加来田 博貴 (KAKUTA HIROKI)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：80362961

研究成果の概要（和文）：

本研究課題は、炎症性の希少疾病に対し有効性を認める新規化合物創出を目的としたものである。抗炎症作用を発揮しうる化合物創出は、核内受容体であるレチノイド X 受容体 (RXR) やレチノイン酸受容体 (RAR) を標的とすることで実施した。その結果、RXR アゴニストが DSS 誘発潰瘍性大腸炎モデルマウス、また TNBS 誘発クローン病モデルマウスでの有効性を確認するに至った。

研究成果の概要（英文）：

The objective of this research is to produce new compounds effective against inflammatory orphan diseases including inflammatory bowel disease or Crohn disease. Production of new anti-inflammatory compounds was performed by targeting nuclear receptors, retinoid X receptors (RXRs) and retinoic acid receptors (RARs). As a result, RXR agonists were found to show anti-inflammatory activity against DSS-induced and TNBS induced mice colitis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・創薬化学

キーワード：医薬分子設計，希少疾病，潰瘍性大腸炎，クローン病，レチノイド X 受容体，レチノイン酸受容体，*in vivo* 評価

1. 研究開始当初の背景

本研究は、消化器系希少疾病である潰瘍性大腸炎やクローン病などに苦しむ患者の QOL 向上を目的に、既知の当該治療薬に代わる治療もしくは再発予防に有用な分子標的の提示ならびに医薬候補物質となる化合物を創出することを目的に実施したものである。

潰瘍性大腸炎は、大腸に潰瘍やびらんができる原因不明の疾患であり、1973 年に厚生省の特定疾患に指定されている。若年成人に好発し、罹患数は増加傾向にあるが、低利益性のため企業の着手し難い分野である。サラズスルピリジン (SASP) やその分解産物である 5-アミノサリチル酸 (5-ASA)、ステロイド剤などを用いた薬物療法、白血球除去療法などがあるが、患者を満足させるには至っていない。そこで、本研究では、新たな消化器系希少疾病治療効果のある新規化合物の創出を目的に実施した。

2. 研究の目的

報告者は、これまでに単純化学構造からなる胃潰瘍形成の無い鎮痛剤開発に成功している (1) 特願 2006-242861, 2) Zheng, *et al.* *Bioorg. Med. Chem.* 5, 1014-1021.)。本研究では、その研究を通じて開発して来た化合物の利用、並びに研究技術を活かし、潰瘍性大腸炎やクローン病のモデル動物に対し有効と認められる化合物を一つ以上創出することを研究期間内における最終目標に掲げ、

(1) 報告者らの開発した COX-1 阻害剤

ZXX2-77 や ZXX2-79 などのスルホンアミド誘導体の分子構造が上述する炎症性腸疾患治療に用いられる salazosulfapyridine (SASP) の部分構造に類似すること、および COX-1 阻害剤が鎮痛効果を有することから、ZXX2-77 や ZXX2-79 の SASP 誘導体への構造展開

(2) 核内受容体 RXR および RAR を標的とした新規抗炎症化合物の創出を行い、その抗炎症作用について腸炎マウスを用いて評価した。

3. 研究の方法

本研究の最終目標は、*in vivo* において有効と判断出来る炎症関連希少疾病治療化合物の創製であるため、動物実験も含めた研究を実施した。

化合物合成、活性評価は、*in vitro* で一桁マイクロオーダーの化合物 (必ずやナノオーダーの化合物であるべきとは考えない) を見出すべく、分子デザインから活性評価までのサイクルをまわすことで最適化合物を見出し、その後、マウス・ラットを用いた急性毒性試験、投与量決定の後、*in vivo* における活性評価、血中濃度測定などを行った。

(1) 化合物の分子設計および合成

分子設計の詳細は、研究結果の項に記載する。

(2) 化合物の *in vivo* 活性評価]

潰瘍性大腸炎モデル (硫酸デキストラン大腸炎) マウス (n = 10 程度) に対し、30 mg/kg を初期値として 2 日間連続投与した後、3 日目より 2.5% デキストラン硫酸ナトリウム

(DSS) 水溶液の自由飲水、もしくは TNBS の直腸注入し腸炎を発症させた。日々の体重変化および血便の有無を調べ、DSS 自由飲水 7 日後、TNBS は投与 5 日後にエーテルを用いてマウスを死亡させ開腹し、摘出した大腸の長さ等を計測しその数値も含めて、化合物の活性を評価した。

4. 研究成果

(1) 化合物創製・分子設計

① 鎮痛効果と抗炎症作用を期待した salazosulfapyridine(SASP)模倣分子の創製
本アプローチは報告者らが見出したスルホンアミド構造を有する COX-1 選択的阻害化合物 (A) をサラゾスルファピリジン (SASP) 中のベンゼンスルホンアニリド部分 (SP) と置き換える化合物創製を展開した。

② Salazosulfapyridine(SASP)をリードとした炎症関連分子阻害化合物の開発

NF-κB は抗炎症薬の新たな分子標的として注目されている。そのような中、SASP に NF-κB 阻害活性が報告されていることから、本アプローチでは SASP をリードとした新規な NF-κB 阻害化合物の開発を行った。具体的には、SASP 中のアゾ結合のアミド結合への変換、スルファピリジン(SP)部分の他のベンゼンスルホンアニリド体および同様な立体構造を示すことが知られる N-メチルベンズアニリド体などへの変換を行った。

③ 核内受容体リガンド創出によるアプローチ

核内受容体の一つである PPAR γ を活性化する PPAR γ アゴニストに潰瘍性大腸炎への有効性が報告されている。報告者らはこれまでに PPAR γ とヘテロダイマーを構築し相乗的にその活性を増強するレチノイド X 受容体

(RXR) およびレチノイン酸受容体 (RAR) を標的とした種々のレチノイド分子を合成している。RXR アゴニストは分子構造が異なると、PPAR/RXR や LXR/RXR に対する活性化能が異なりうる報告もあることから、本研究においても新規な RXR アゴニストを創出した。また、RXR アゴニストによる抗炎症作用が RXR を介した作用かをしらべるために RXR アンタゴニストを創出した。さらに、

RAR を標的とする化合物については、RAR α の活性化は血中トリグリセリド上昇やレチノイン酸症候群を、RAR γ の活性化は皮膚の炎症を、一方で RAR β の活性化は抗炎症効果が期待されたことから、新規な RAR β アゴニストを創出した。

(2) 化合物の *in vivo* 活性評価

SASP 誘導体については、DSS を用いた潰瘍性大腸炎モデルにおいて顕著な薬効は見られなかった。しかし、RXR アゴニスト NEt-3IP などが DSS 潰瘍性大腸炎モデル、TNBS クロウン病モデルにおいて 10 mg/kg の経口投与で有効であることが分かった。RXR アンタゴニストの創出は成功したものの、これを用いた RXR アゴニストによる上記病体モデルでの有効性を確認するには至っておらず、今後の課題である。

5. 主な発表論文等

[論文発表]

Morishita K, Yakushiji N, Ohsawa F, Takamatsu K, Matsuura N, Makishima M, Kawahata M, Yamaguchi K, Tai A, Sasaki K, Kakuta H.
Replacing alkyl sulfonamide with aromatic sulfonamide in sulfonamide-type RXR agonists favors switch towards antagonist activity.
Bioorg. Med. Chem.. 2009, 1001-1003.

[学会発表]

(1) 森下健一、大澤史宜、藤井周司、松浦信康、槇島誠、佐々木健二、加来田博貴
脂溶性側鎖にアルコキシ基を有するレチノイド X 受容体リガンドの系統的構造変換と構造活性相関
第 27 回メディシナルケミストリーシンポジウム メルパルク大阪 (2008.11.27)

(2) 薬師寺信匡、高野敦史 1、森下健一、藤井周司、大澤史宜、松浦信康、榎島誠、佐々木健二、加来田博貴

Benzoazole を基本骨格とする複素環型 RXR リガンドの開発

第 28 回メディシナルケミストリーシンポジウム メルパルク大阪 (2008.11.27)

(3) 森下健一・高松佳代・薬師寺信匡・高野敦史・大澤史宜・藤井周司・松浦信康・榎島誠・田井章博・佐々木健二・加来田博貴

6-(Phenylamino)nicotinic acid を骨格とする

RXR モデュレーターの新創

第 38 回複素環化学討論会 広島県民文化センターふくやま (2008.11.24)

[産業財産権]

○出願状況 (計 3 件)

(1) 名称：レチノイド化合物

発明者：加来田博貴，大澤史宜

権利者：国立大学法人 岡山大学

種類：特許

番号：特願 2009-2733948

出願年月日：2009 年 11 月 9 日

国内外の別：国内

(2) 名称：レチノイド X 受容体パーシャルアゴニスト化合物

発明者：加来田博貴

権利者：国立大学法人 岡山大学

種類：特許

番号：特願 2009-46894

出願年月日：2009 年 2 月 27 日

国内外の別：国内

(3) 名称：核内受容体リガンド

発明者：加来田博貴

権利者：国立大学法人 岡山大学

種類：特許

番号：特願 2008-282792

出願年月日：2008 年 11 月 4 日

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加来田 博貴 (KAKUTA HIROKI)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：80362961