

令和 6 年 6 月 8 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K08832

研究課題名（和文）超短時間作用型非脱分極性筋弛緩薬の開発を目指した基礎的検証

研究課題名（英文）Fundamental Evaluation Aiming at the Development of Ultra-Short-Acting Non-Depolarizing Neuromuscular Blocking Drugs

研究代表者

須永 宏（Sunaga, Hiroshi）

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：80317966

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、超短時間作用型非脱分極性筋弛緩薬の開発を目指して、新規化合物を作成し、小動物を用いて効果を検証するものである。まず、既存の筋弛緩薬であるロクロニウムが、ラットにおいて用量依存的に全身麻酔からの覚醒を遅延させることを明らかにした。これは、静脈内投与されたロクロニウムの中枢神経への直接作用が機序と考えられ、新たに明らかになった筋弛緩薬の副作用であり、雑誌論文で発表した。この知見を鑑みて原案の化学構造等を再検討し、新規化合物を合成した。そして、これらがラットにおいて筋弛緩作用を示し、その持続時間が短いことを明らかにした。この新規筋弛緩薬は、新規性、進歩性があると判断し、特許の申請に至った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

特許申請に至った新規筋弛緩薬は、作用の発現が速やかで、効果の制御が容易であり、拮抗薬なしに急速に回復し、蓄積作用がなく、有害作用もない（安全域が広い）などの特徴を備える可能性があり、全身麻酔の簡便性を高め、周術期の安全性向上に寄与することが期待される。また、筋弛緩薬が中枢神経に直接影響を与える可能性を示した知見は、新薬開発において考慮すべき重要な因子を追加する成果となった。

研究成果の概要（英文）：This study aims to develop an ultra-short-acting non-depolarizing neuromuscular blocking drug by creating new compounds and testing their effects using small animals. First, we revealed that the non-depolarizing neuromuscular blocking drug rocuronium delays emergence from general anesthesia in a dose-dependent manner in rats. This possibly results from the direct action of intravenously administered rocuronium on the central nervous system, a side effect of neuromuscular blocking drugs that had not been sufficiently understood before. These findings were published in a journal. Considering these new findings, the chemical formulas of our original compounds were reviewed, and new compounds were subsequently synthesized. It was demonstrated that these new compounds have neuromuscular blocking potency and a short duration of action in rats. They were determined to possess novelty and inventiveness, leading to a patent application.

研究分野：麻酔科学

キーワード：筋弛緩薬 開発 新規化合物 超短時間作用

1. 研究開始当初の背景

全身麻酔で使用する麻酔薬および麻酔補助薬は、作用の発現が速やかで、効果の制御が容易であり、拮抗薬なしに急速に回復し、蓄積作用がなく、有害作用もない(安全域が広い)ものが好ましい。例えば、吸入麻酔薬のデスフルランや鎮痛薬のレミフェンタニルはこの特徴を概ね有しており、麻酔管理の簡便性や安全性の向上に寄与している。筋弛緩薬に関しても、上記～の特徴を全て備える薬剤が理想であるが、研究開始当初から現在まで存在していない。

サクシニルコリンは、作用の発現や消失が速やかであり拮抗薬を必要としないが、有害作用が多いという問題がある。ロクロニウムなどのステロイド系筋弛緩薬は、力価を下げると作用発現が速まるが、同時にムスカリン受容体を介した気管支平滑筋収縮作用を示すことが明らかになっており、ステロイド系の超短時間作用性筋弛緩薬を開発することは難しいと思われた。一方、イソキノリン系筋弛緩薬はそのような特性を持たないことが示され、イソキノリン化合物であれば超短時間作用性の非脱分極性筋弛緩薬を開発できる可能性があると考えた。

研究代表者が米国で開発を進めた新規イソキノリン系筋弛緩薬 CW002 は、作用の発現や消失が緩やかな「中時間作用型」の筋弛緩薬であるが、生体内のシステインで不活性化され、有害作用がない等の利点を持つ。そこで、CW002の化学構造を一部改変することで、利点を保持したまま、作用発現や消失の速やかな「超短時間作用型」へ変化させ、上記～の特徴を全て備える“理想的な筋弛緩薬”の要素を全て備える筋弛緩薬を開発することができるのではないかと思われた。

そこで、作用発現を速めるために95%有効量(ED95)の数倍量を投与しても有害作用を生じることがないように高い力価を保持すること、持続時間を短縮するためにシステイン付加反応が促進されるような構造にして不活性化の速度を速めることをコンセプトに、CW002の化学構造にハロゲン化、非対称化、シス-トランスおよび置換基の変更等を施し、CW002アナログを3種類(JH001～JH003)デザインした。

2. 研究の目的

“理想的な筋弛緩薬”の開発を目標として、本研究においては、新規化合物を数種類合成し、小動物を用いて基礎的検証を行うことを目的とした。そして、本研究の成果をもとに、大動物を用いた前臨床試験・毒性試験へと展開する化合物を決定し、最終的には臨床使用可能な薬剤へと発展させ、全身麻酔の簡便性を高め、周術期の安全性向上を目指す。

3. 研究の方法

以下の順で実験、検討を進めていき、本研究の目的を達成する。

(1) 中枢神経系への筋弛緩薬の作用の解明

当研究室で過去に行った「中枢神経系に及ぼす筋弛緩薬の作用機序の解明」で得られた知見から、新規筋弛緩薬の開発を進めるうえで、まずは、静脈投与された既存の筋弛緩薬が中枢神経系に作用するかを明らかにする必要があると考えた。

そこで、ロクロニウムが中枢神経系に作用することにより全身麻酔からの覚醒に影響がでるかをラットを用いて検証する。

(2) 新規化合物の化学構造の再検討

研究代表者がデザインした新規化合物が中枢神経系に作用する可能性について検討する。そして、その可能性が高いと判断した場合には、新規化合物の化学構造を再考案する。

(3) 新規化合物の合成

化合物製造会社と、新規化合物の合成の可能性について検討し、委託する。

(4) 新規化合物の基礎的検証

合成した新規化合物の薬力学的効果をラットを用いて検証する。また、既存の筋弛緩薬と比較検討する。

4. 研究成果

(1) 中枢神経系への筋弛緩薬の作用の解明

非脱分極性筋弛緩薬ロクロニウムは、ラットにおいて、用量依存的に全身麻酔からの覚醒を遅延させることが明らかになった。この機序として、静脈内投与されたロクロニウム分子が血液脳関門を通過して脳実質に到達し、中枢神経系を直接刺激または抑制した可能性が考えられた。この中枢神経系への直接的な作用は、筋弛緩薬の副作用としてこれまで十分に解明されていなかったものであり、雑誌論文で発表した。この知見は、新薬開発において考慮すべき重要な因子を追加する成果となった。

(2) 新規化合物の化学構造の再検討

研究代表者が当初デザインした新規化合物 (JH001 ~ JH003 および JH004, 005) は、既存の筋弛緩薬を基盤にいくつかの修正を施したものであり、ロクロニウム同様、中枢神経系に作用する可能性があると思われた。

そこで、全く新しい化合物 (JH-cpds: JH006 ~ JH016) を新たに考案した。JH006 ~ JH008 は、持続時間の短縮、高力価の保持という点において JH001 ~ JH003 よりも効果が劣ることが予測されたため、JH001 ~ JH003 と同等に持続時間が短いことが予想される化合物 JH009 ~ JH016 を合成の候補化合物に決定した。

(3) 新規化合物の合成

新規化合物 (JH-cpds.) の合成の可否について検討し、JH009、JH010、JH013、JH014 の4種の合成を化合物製造会社に委託し、合成の成功に至った。

(4) 新規化合物の基礎的検証

新規化合物 JH009、JH010、JH013、JH014 の筋弛緩効果を、ラットを用いて検証し、4種ともに筋弛緩作用を有することを明らかにした。

また、既存の筋弛緩薬との比較を行ったところ、作用持続時間が短いことが示され、新規筋弛緩薬として特許を申請するに至った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Suzuki Kaoru, Sunaga Hiroshi, Yamakawa Kentaro, Suga Yoshifumi, Kondo Ichiro, Tsubokawa Tsunehisa, Uezono Shoichi	4. 巻 16
2. 論文標題 Intravenous infusion of rocuronium bromide prolongs emergence from propofol anesthesia in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0246858
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0246858	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 鈴木薫、須永宏、山川健太郎、須賀芳文、柴原雄希、近藤一郎
2. 発表標題 Effect of rocuronium on emergence from propofol anesthesia in rats
3. 学会等名 米国麻酔科学会（国際学会）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 筋弛緩薬	発明者 須永 宏	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2023/013247	出願年 2023年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 筋弛緩薬	発明者 須永 宏	権利者 学校法人慈恵大学
産業財産権の種類、番号 特許、2022-056322	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山川 健太郎 (Yamakawa Kentaro) (80570192)	東京慈恵会医科大学・医学部・准教授 (32651)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------