

ロイコトリエン拮抗剤の研究開発

小野薬品工業株式会社 薬理研究所

藤田 学

ロイコトリエンはアラキドン酸を出発点としてリポキシゲナーゼを介して産生される生理活性物質であり、生体内において種々の薬理作用を有している。1960年代に抗原抗体反応により肺から産生され、平滑筋を緩徐に収縮させる物質として Slow Reacting Substance of Anaphylaxis (SRS-A) が発見された。SRS-A の構成成分の化学構造は 1978 年に samuelsson らにより明らかにされ、この一連の物質は白血球 (leukocyte) で産生され、3 つの共役二重結合 (triene) を有することから、ロイコトリエンと命名された。また、ロイコトリエンの中で LTC₄、LTD₄ および LTE₄ はアミノ酸が結合しており、いずれもシステイン残基を持つことからシステニルロイコトリエン (cysLTs) と呼ばれている。その後、喘息患者の肺から cysLTs が産生されること、LTD₄ がヒト摘出気管支筋標本を強力に収縮することが明らかになり、1970年代後半から 1980年代にかけて cysLTs の研究は大きく飛躍した。そして 1980年代に入り、多くの製薬企業が cysLT 拮抗剤の研究開発を活発に行い、小野薬品は 1981年に cysLT 拮抗剤の研究開発に着手した。当初は LTD₄ によるモルモット回腸の収縮反応に対して拮抗作用を有する物質を探索し、この中から cysLTs の作用を強く抑制するリード化合物を見出した。さらに、リード化合物に種々の化学修飾を行い 1000 個以上の化合物の中から ONO-1078 (ブランルカスト) を見出した。

1986年から臨床試験が開始され、ブランルカストが LTD₄ 吸入による気道収縮を抑制することが証明された。さらにブランルカストは気道収縮のみならず、気道炎症を抑制することにより喘息発作や呼吸機能を改善することが明らかになった。そして、1995年に世界に先駆けてロイコトリエン拮抗剤オノンカプセルを喘息治療薬として上市され、従来の治療薬に加えて喘息に苦しむ患者さんのため、新たな治療薬となった。引き続き、1992年にオノンカプセルをアレルギー性鼻炎治療薬として効能追加した。アレルギー性鼻炎の症状にはヒスタミンが関与することが知られていたが、鼻閉には抗ヒスタミン薬が効きにくいことが分かっていた。当時、アレルギー性鼻炎患者の鼻閉には cysLTs が関与することが示唆されており、アレルギー性鼻炎における cysLTs の役割について基礎および臨床研究を開始した。予想どおり、ブランルカストはアレルギー性鼻炎患者の鼻閉を顕著に改善することが証明され、オノンカプセルの新たな効能が追加された。同じ時期に、小児喘息を対象としてブランルカストの新剤型であるオノンドライシロップを上市し、喘息で苦しむ子ど

もたちにとって新たな治療薬が誕生した。

2000年代に入り、ロイコトリエンの受容体が次々と発見され（cysLT1、cysLT2、BLT1、BLT2）、さらに遺伝子改変動物を用いた検討によりこれら受容体の機能が解析され、生体におけるそれぞれの受容体の役割が明らかになりつつある。小野薬品は現在でもロイコトリエンに関する研究を継続しており、病気で苦しむ患者さんにとって新しい治療薬を創出したいと考えている。本セミナーではプラナルカストの研究開発の経緯からロイコトリエンに関する今後の展望について概説したい。

略 歴

藤田 学

m.fujita@ono.co.jp

1993 年 福山大学薬学部医療薬学専攻修士課程終了

1993 年 小野薬品工業株式会社入社（水無瀬研究所勤務）

1998 年 薬学博士

現在 研究本部 薬理研究所 グループヘッド