

イオンチャネル創薬の現場 —T型カルシウムチャネル阻害剤の取組み—

日産化学工業株式会社
生物科学研究所 医薬研究部
内藤 剛

日産化学工業株式会社は1980年前後から医薬品事業に取り組み、自社新薬として、カルシウム拮抗薬・ランデル®、コレステロール低下薬・リバロ®を上市した。製薬企業とは異なり、新規化合物創出と原薬製造に経営資源を集中的に投入している。化合物の特許を提携先にライセンスし、契約一時金、マイルストーン、ランニングロイヤルティの獲得を基盤として事業を展開している。前述のランデル®、及び開発中のNTC-801（心房細動治療薬）は、いずれもイオンチャネルを制御する薬剤である。2016年度から新たにスタートした、当社の中期経営計画の中でも、関連する創薬力を高めていくことを謳っている。

本発表では、T型カルシウムチャネル（TCC）阻害剤の取組みを紹介する。ランデル®はラセミ体で、L型カルシウムチャネル阻害薬である。その光学異性体・R（-）efonidipineを詳細に研究していく中で、TCCを選択的に阻害することが明らかとなってきた（Tanaka et al. 2004）。イオンチャネルが痛みの伝達に重要な役割を担っていることがわかっており（Perez-Reyes, 2003; Waxman & Zamponi 2014）、TCCとの関わりについて調査を進めた。TCC（Cav3.2）をノックダウンすると、幾つかの疼痛モデルにおいて神経興奮が抑制され痛みを感じにくくなるという報告（Bourinet et al. 2005; Takahashi et al. 2010）や、糖尿病性疼痛モデル動物ではTCC電流が活性化していることが判ってきた（Jagodice et al. 2007; Latham et al. 2009）。加えて、Cav3.2の存在が知られている脊髄後根神経節の異常発火が痛覚過敏や異痛症に関与していると考えられることから、選択的なTCC阻害剤が疼痛治療に有用であると期待された。

R（-）efonidipine（1 nmol/個体）を髄腔内に投与したところ、疼痛モデルマウス（Seltzer）の、痛み刺激（von Frey filamentによるアロディニア）を抑制することを明らかにした。この作用は、ガバペンチン（560 nmol/個体）に匹敵する強力なものであった。TCC阻害することによる、抗疼痛作用のポテンシャルを確認できたため、経口投与可能な治療薬を目指し、本格的な探索研究を開始した。当社には、約14万の化合物ライブラリーがプレート化されており、まずは、それを利用して、TCC阻害作用をもつ化合物をスクリーニングし数点のヒット化合物を得た。評価には、各種イオンチャネルを強制発現させたHEK細胞を作成し、フレックスステーション（分注機能付マイクロプレートリーダー）、QPatch（自動パッチクランプ装置）等、イオンチャネルの作用を高速・大量に評価する装置を活用した。ヒット化合物を起点に、当社の精密有機合成力を駆使し、当社・生物科学研究所、並びに物質科学研究所の研究員による精力的な探索研究の結果、プロトタイプ化合物・P-11520031（P-0031）の発明に結実した（Hirai et al. 2014）。P-0031はL型、並びにN型カルシウムチャネル、Nav site 2チャネルに比べ、10倍以上選択性が高い

化合物だった。更に、安全性薬理的な懸念とされる、hERG チャンネルに対しては、約 100 倍の活性差があることが明らかとなった。この化合物を、マウス Seltzer モデルに経口投与（3、及び 10 mg/kg、単回）したところ、用量依存的な抗疼痛作用を認めた。更に、電気生理学的な条件を設定し、チャンネルの開口状態、不活性化状態、閉塞状態を作成した。各々の状態で化合物の作用様式を評価したところ、不活性化状態のチャンネルに影響していることが示唆された (Kawazu et al. 2015)。

安全性の課題のため、P-0031 の開発は断念したが、この化合物を起点にさらに探索研究を進め、NIP-301 という化合物を創出した (Yasutake et al. 2016)。疼痛モデル動物における薬効を確かめるため、ホルマリンモデル（マウス、及びラット）、並びに CCI (Chronic Constriction Injury) モデル（マウス、及びラット）に NIP-301 を経口投与した。ホルマリンモデルにおいては、マウス及びラットで 50%以上の抑制を確認した（30 mg/kg）。一方、CCI モデルにおいて、マウスでは 10 mg/kg の用量で有意な疼痛抑制を認めたが、ラットでは、100 mg/kg で投与しても明確な抑制作用を認めない結果となった。

今回の発表は、TCC 阻害剤を疼痛治療薬として目指す創薬プロセスをまとめた。すなわち、標的イオンチャンネル分子の強制発現細胞を用い電流やイオン透過量を測り、モデル動物の評価で高活性化化合物を選抜するプロセスである。今後は、このプロセスに加えて、単離組織（脊髄後角神経節等）やモデル動物の神経活動、下降性抑制系の評価についても取り組んでいく。そして、イオンチャンネルを制御する化合物がどのような作用様式で疾患に効いているのかも考慮して、新規化合物を設計できると考えている。更に、こういった経験を積み重ねて、イオンチャンネル創薬をより精度の高いものに発展させ、治療インパクトの高い化合物創出に繋げていきたい。

参考文献

- Bourinet E, et al., EMBO J 24:315-24, 2005
- Hirai Y, et al., Neuroscience 2014, Washington DC, USA, CC27
- Jagodic MM, et al., J Neurosci 27: 3305-16, 2007
- Kawazu T, et al., Neuropathic Pain Congress 2015, Nice, France, NEUPS-0249
- Latham JR, et al., Diabetes 58: 2656-65, 2009
- Perez-Reyes E, Physiol Rev 83: 117-161, 2003
- Takahashi T, et al., Pain 150: 183-91, 2010
- Tanaka H, et al., J Pharmacol Sci 96: 499-501, 2004
- Waxman SG & Zamponi GW, Nature Neuroscience 17:153-63, 2014
- Yasutake K, et al., International Association for the Study of Pain 2016, Yokohama, Japan, PW00378

略歴

内藤 剛（ないとう たけし） 1962年8月27日生まれ、新潟県上越市出身

1992年3月 富山医科薬科大学・薬学研究科・博士後期課程修了、博士（薬学）
1992年4月 日産化学工業株式会社入社 生物科学研究所 医薬研究部
2004年4月 医薬品事業部 企画開発部
2006年5月 Nissan Chemical America Corp., Los Angeles Office
2008年4月 同 Houston Office
2011年1月 医薬品事業部 企画開発部
2012年4月 生物科学研究所 医薬研究部長～現在に至る