

Feature
Articles

痛みの科学

δ および κ -オピオイド 受容体作動薬の設計, 合成とその薬理作用

Design and Synthesis of δ and κ Opioid Receptor Agonists and Their Pharmacologies

北里大学薬学部生命薬化学研究室 教授

長瀬 博

Hiroshi Nagase

オピオイド受容体の3つのタイプの中で、モルヒネはおもに μ 受容体に結合して鎮痛作用と薬物依存性を発現する。そこで、他のタイプである δ と κ 受容体に選択性の高い薬物は鎮痛作用と依存性が分離した理想的な薬物になると考えられるため、それらの受容体タイプに選択性の高いTAN-67およびTRK-820を設計し、合成した。TRK-820は期待どおり鎮痛作用と依存性が分離しており、鎮痛薬として期待されたが、術後疼痛の臨床試験で鎮静作用が分離できず、腎透析患者の重篤なかゆみを適応症とする止痒薬として承認申請中である。(+)TAN-67の痛みにはモルヒネが無効であり、神経障害性疼痛のモデルとして有用と思われる、 δ と κ 受容体の作動薬が有効であることもわかった。

はじめに

モルヒネに代表されるオピオイド系薬物は強力な鎮痛作用があり術後疼痛、がん性疼痛等の強い痛みの治療薬として現在でも広く用いられている。しかし、これらの強力鎮痛薬は強い薬物依存性、呼吸抑制、便秘作用等の副作用のため第1選択薬として十分ではない。これらの副作用と鎮痛作用を分離した夢の鎮痛薬を求めて、多く

の化合物が合成、探索されてきた。

一方、1975年にHughesらにより、動物の体内からモルヒネ様物質（内因性オピオイドペプチド）であるエンケファリンが発見された。その後、エンドルフィン、ダイノルフィン等の多くの内因性オピオイドが次々と発見され、これらの体内物質が強力な鎮痛作用を有していたことから、依存性の分離した夢の鎮痛薬としての期待が大きく膨らんだ。しかし、体内物質にもかかわらず、これらのペプチドも依存性を示すことが明らかとなり、

この方面の研究に打撃を与えた。

しかしながら、これらの研究を通して得られた薬理作用の解析から、Martinらによりオピオイド受容体が3つのタイプに分類できることが提案され¹⁾、それぞれ μ 、 δ 、 σ と命名された。その後、 σ は δ に置き換えられ、これらのオピオイド受容体はクローニングされ、その存在が証明されている。

1982年にはPortoghese教授により合成された不可逆的 μ 受容体拮抗薬、 β -フナルトレキサミン (β -funaltrexamine: β -FNA)を用いて、Woodsらは μ 受容体が完全ブロックされたラット (κ 、 δ 受容体のみ存在)にモルヒネを投与して依存性試験を行い、モルヒネは κ 、 δ 受容体を介して鎮痛作用は発現するが依存性はほとんど発現しないという衝撃的な発表を行った。

この発表以来、 κ 、 δ 受容体作動薬の激しい開発競争が開始されたが、 κ 、 δ 受容体に選択性の高い薬物を設計する手段が当時は見いだされていなかった。ちょうどその時期(1985~1987年)に筆者はPortoghese教授の下に留学し、 κ 、 δ 受容体選択的拮抗薬の研究に携わった。

メッセージ-アドレスの概念と κ 、 δ 拮抗薬の合成

当時、ミネソタ大学でわれわれは κ と δ 受容体を選択性を示す化合物設計のための手掛かりを模索していた。そして、当時までに無数のモルヒネ誘導体が合成されていたにもかかわらず、薬物依存性が分離できなかった理由として、モルヒネの構造決定以来、もっぱらモルヒネ構造の単純化を行い、より小さな分子を合成してきたことに気がついた(図1)。さらに、内因性オピオイドペプチドのうち、エンケファリンは δ 受容体に、ダイノルフィン(1-8)OMeは κ 受容体に比較的选择性を示し、これらの分子サイズはモルヒネより大きいことに注目した。すなわち、従来の合成デザインは工業的な合成しやすさを指向し、モルヒネの単純化、すなわち μ 受容体を選択性を上げる方向にデザインされていたわけである。

図2の上段にはオピオイド受容体に比較的选择性が高いといわれているダイノルフィン(1-8)OMeが示してある。このダイノルフィン(1-8)OMeを図の—線の部分

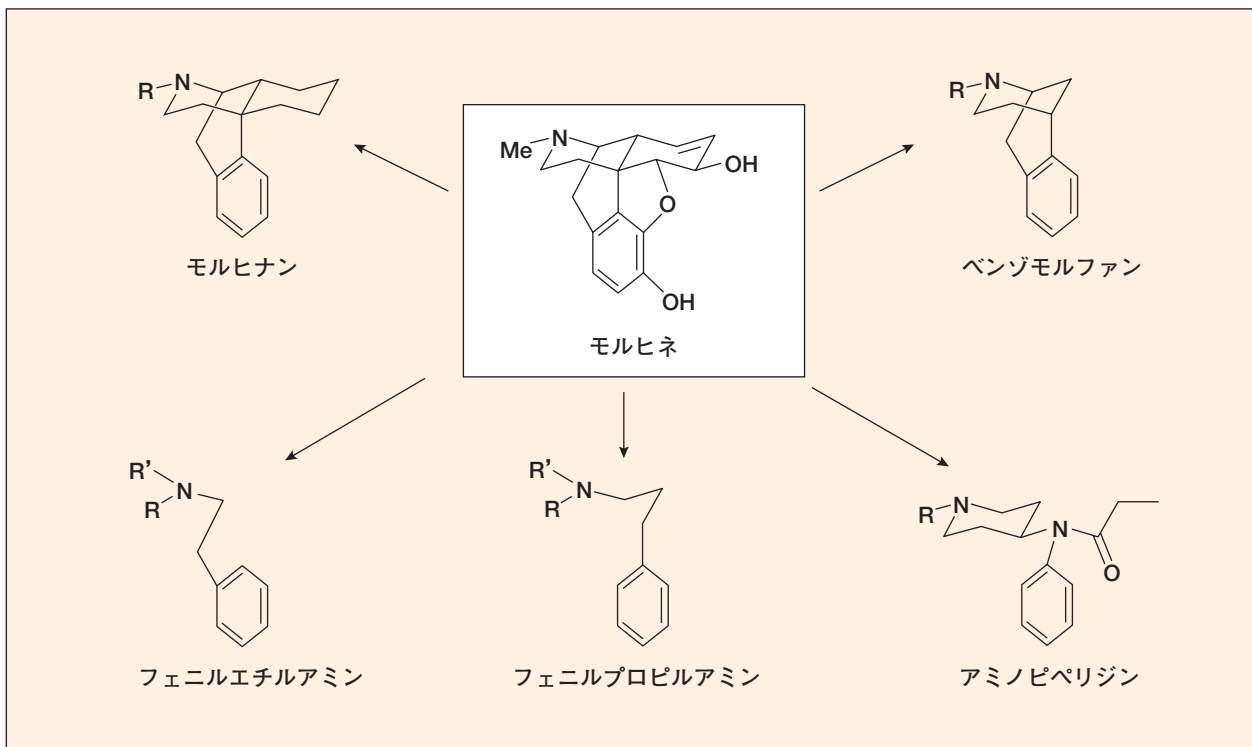


図1 従来の鎮痛薬の合成研究—モルヒネ構造の単純化

で切断すると δ 受容体に選択性のあるエンケファリンとなる。また、下段に示されるようなモルヒネと内因性オ

ピオイドペプチドを合体した化合物を合成し、その受容体選択性を検討したところ、予想どおりこの複合体は上

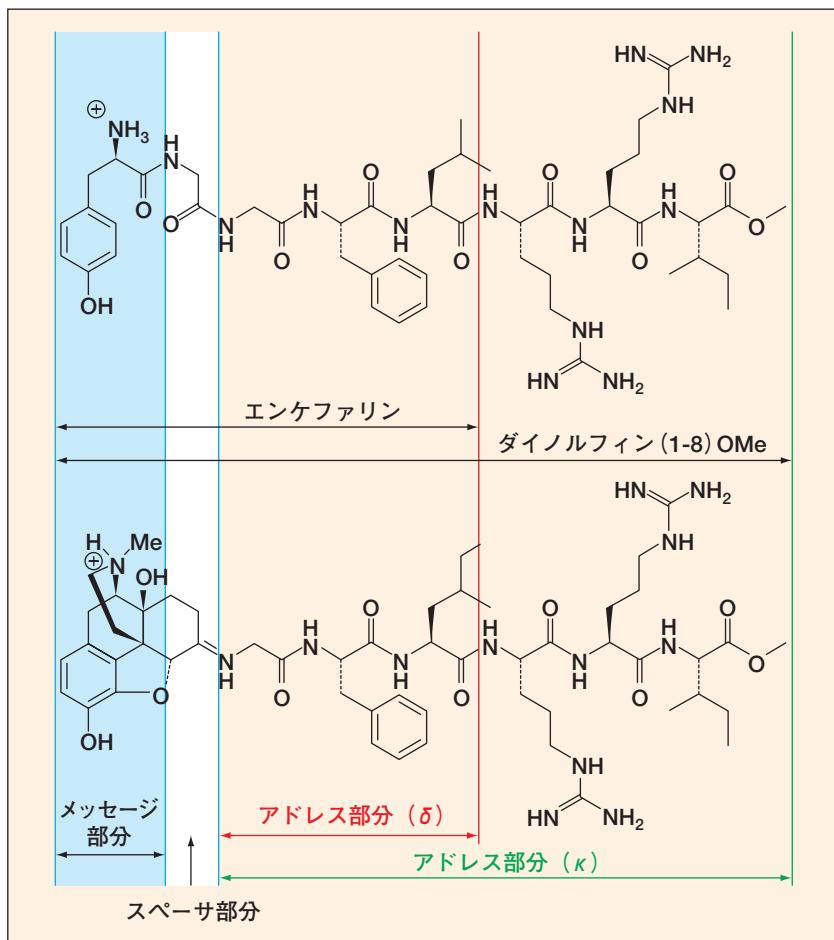


図2 内因性オピオイドペプチド(上段)とモルヒネとのハイブリッド分子(下段)

段のペプチドと同様の κ 受容体選択性を示した。また、複合体を — 線で切断した化合物はエンケファリンと同様の δ 受容体選択性を示した。この図からわかるように、モルヒネの大きさは内因性オピオイドペプチド分子のチロシンとグリシン部分に相当している。したがってエンケファリン、ダイノルフィンモルヒネより大きな構造をしている。これらの大きな構造が μ 受容体以外のタイプ、すなわち κ 、 δ に選択性がシフトする理由と考えられる。さらに、これらのペプチドの共通構造の中でオピオイド受容体とその本来活性に関係しているアミノ酸単位はN末端のチロシン部分であり、それに続くグリシン部分はC末端のアミノ酸を受容体結合させるためのスペーサとして働いている可能性がある。このようにオピオイドペプチドのチロシン-グリシンの長さに相当する、モルヒネ部分よりやや短い長さの構造がオピオイドとしての本来活性に必要であり、すべてのタイプのオピオイド受容体に対する結合に共通する必須構造である。そこで、この共通部分をメッセージ部分と名づけた。そして、次のもう1つのグリシンはスペーサであり、フェニルアラニン以降は受容体のタイプ選択性の発現に関与するもので、アドレス部分と命名した。そして、受容体選択性はアドレス部分の長さに依存している(メッセージ-アドレスの概念)と考えた(図3)。すなわち、共通構造(メッセージ)が本来のオピオイド活性に必要なファーマコフォア結合に関与し²⁾、アドレス部分が最も

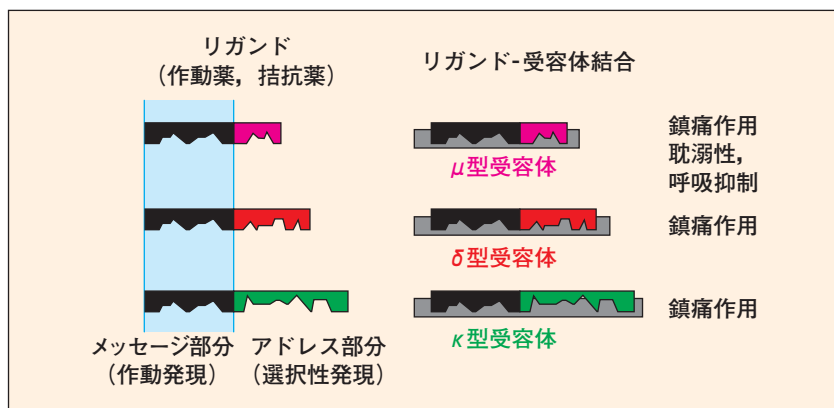


図3 メッセージ-アドレス概念の模式図

短い μ 、やや長い δ 、最も長いのは κ タイプの受容体に選択性が高いと考えた。

そこで、メッセージ部分として μ 受容体拮抗薬であるナルトレキソンを選択し、アドレス部分の大きさを検討した結果、 δ 拮抗薬であるナルトルインドール (naltrindole : NTI) と κ 拮抗薬であるノルビナルトルフィミン (nor-

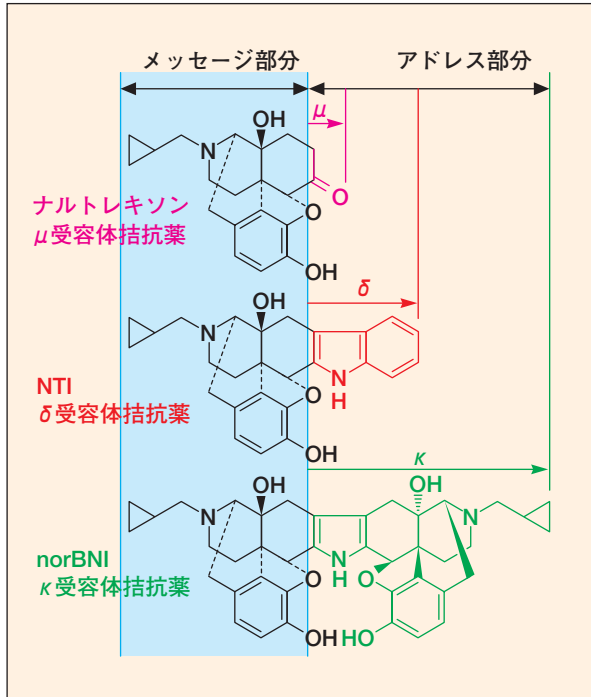


図4 オピオイド拮抗薬とメッセージ-アドレスの概念

binaltorphimine : norBNI) が得られた (図4)。これらの2つの拮抗薬は、他の2つのタイプの受容体に対して200~300倍のタイプ選択性を示した。これらの2つの拮抗薬は現在では世界中の研究者に認められ、薬理学のバイブルというべきGoodman & Gilmanの教科書にも引用されている (図5)³⁾。そして、これらを用いて今まで未知であったオピオイドの3つのタイプである μ 、 κ 、 δ の薬理作用が精力的に解明され、現在に至っている。その詳細については多くの成書に記載されているので参照されたい^{2,3)}。

以上のように受容体を選択性の高いリガンド、特に拮抗薬が合成されると、その分野の薬理作用、受容体の本質の解明に非常に寄与できることを説明できたと思う。次に、筆者が行った受容体作動薬のデザインと合成について解説する。

非ペプチド性 δ オピオイド作動薬の合理的設計と合成

δ 受容体の存在はNTIの合成以前から提案され研究されていたが、選択性の高い作動薬としてDPDPE (cyclic [Tyr-Pen-Gly-Phe-Pen], ただしPenはD-ペニシラミン) に代表されるペプチド性化合物のみが報告されていただけで、全身投与可能な非ペプチド性でかつ選択性の高い作動薬が存在しなかったため、その薬理作用の解明が遅れていた。そこで、われわれは非ペプチド性でかつ選択

オピオイド受容体タイプ	選択性リガンド		非選択性リガンド		推定される内因性リガンド
	作動薬	拮抗薬	作動薬	拮抗薬	
μ	DAMGO モルヒネ メサドン フェンタニル デルモルフィン	CTOP	レボファンール エトルフィン	ナロキソン ナルトレキソン β -FNA	エンケファリン エンドルフィン
κ	スピラドリン U-50488H ダイノルフィン	norBNI	レボファンール エトルフィン EKC	ナロキソン ナルトレキソン	ダイノルフィン
δ	DPDPE デルモルフィン DSLET	NTI NTB BNTX	レボファンール エトルフィン	ナロキソン ナルトレキソン	エンケファリン

図5 オピオイド受容体タイプ別の代表的リガンド (文献3より引用・改変)

性の高い作動薬を設計し、合成することを試みた。

筆者らはNTIの設計にあたり、 μ 受容体に対し、 δ はやや大きなアドレスを有するというメッセージ-アドレスの概念を利用した(図3)。そして最近、そのNTIが δ 受容体に結合する際にファーマコフォア結合を利用するモデルを発表している(図6)。モデルに従うと、オピオイドは受容体に結合する際には3つの共通のファーマコフォア結合(イオン結合、 π - π 相互作用、水素結合)が必要であり(いずれもメッセージ部分に含まれる)²⁾、

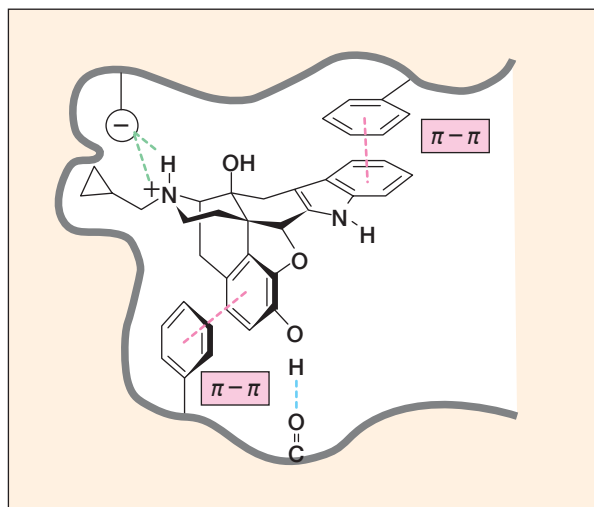


図6 NTIと δ 受容体の相互作用の予想図

δ 受容体にはそれに加え、もう1つの π - π 相互作用が必須であるといえる。このようにして δ 受容体の拮抗薬と受容体の結合様式を基にして、拮抗薬から作動薬の設計を試みた。

メデイシナルケミストリの立場から作動薬と拮抗薬の構造を比較すると、2つのリガンドの間には一般的に大きさの違いが存在する(図7)。すなわち、拮抗薬は作動薬に比べてアクセサリ部位⁴⁾と呼ばれる高高い部位を有している。この部分が受容体が作動薬と結合する際の構造変化を阻害していると考えられる(図8)。そこで、拮抗薬から作動薬を設計するにはそのアクセサリ部位を除去すればよいことになる。

ここで、 δ 拮抗薬であるNTIのアクセサリ部位を予想する上で重要なことは、図8に示された受容体の構造変化である。すなわち、作動薬が受容体と結合する際には作動薬と受容体との間にタイトな適合(フィッティング)が生じ、受容体は作動薬と結合した後は元の大きさに比べ非常に小さくなる。この作動薬の結合に伴う構造変化がシグナルとして伝達され薬理作用が生じるといわれている。一方、拮抗薬はそのアクセサリ部位の存在のため作動薬より大きな構造を有し、受容体は元の大きさのまま拮抗薬とタイトなフィッティングが可能であり、受容体に結合してもその構造変化を引き起こさず、そのため薬理作用が生じない。

そこで、このアクセサリ部位を除去すれば作動薬に変換できるはずである。そう考えたときに、NTIの構造の中で受容体の構造変換を妨害している部分として、図9に示したようなNTIのフェノール環を固定しているエーテル結合とメチレン架橋が浮かんできた。これらの架橋を除去し、自由回転を可能にすれば、結合時に受容体が分子に接近する際にフェノール環が受容体との立体障害を緩和する方向に回転でき、受容体の構造がより小さくなるように変化できる。この仮説に基づき、そのような架橋構造を除去したNTI誘導体を合成した。しかし、その期待に反して、この架橋部分の除去した化合

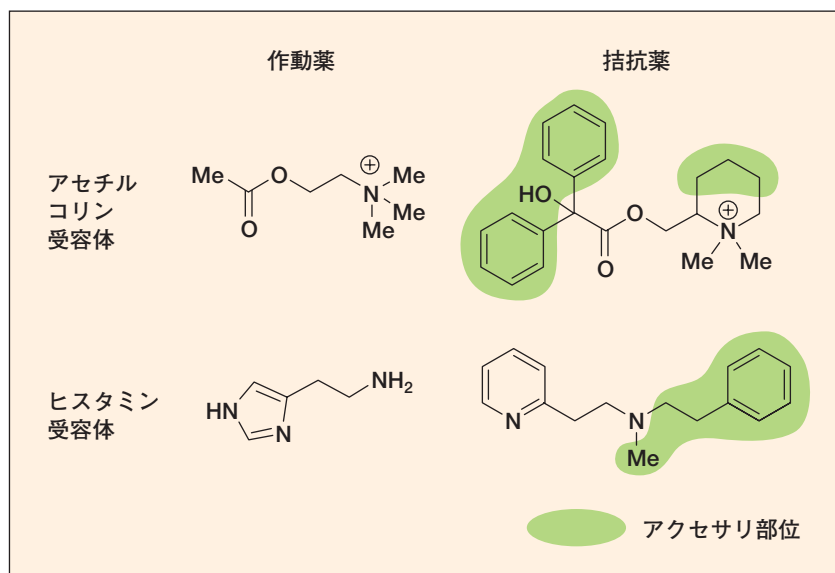


図7 作動薬と拮抗薬の構造比較、アクセサリ部位の概念

物(TAN-57)は作動活性を示さなかった。

筆者らはこのとき、わらにもすがる思いでメディスナルケミストリの常套手段である構造活性相関という手法でこの難関を乗り越えることを試みた。すなわち、図9のTAN-57のインドール環にさまざまな置換基を導入し、作動活性があらわれないか検討した。その結果、インドール環の7位にフッ素を導入した化合物のみが弱いながらも作動活性を示すことを見いだした。他の置換基、すなわちアルキル基、メトキシ基、ニトロ基、フッ素以外のハロゲン原子では作用はあらわれなかった。さらに興味深いことにフッ素原子であっても7位以外の位置に導入した場合はやはり作用はあらわれなかった。この事実より、 δ 受容体と作動薬の結合にはもう1つのファーマコフォア結合が必要であり、そのファーマコフォア結合は7位のフッ素が有する非共有電子対と受容体との間の水素結合であると仮定した。なぜならハロゲン原子の中でフッ素だけが水素結合が可能な原子だからである。そう

であれば受容体とのさらなるタイトなフィッティングのためには、非共有電子対を7位よりさらに分子の内側、すなわちインドール環の窒素の位置に移動させる方がよいことになる。このアイデアを具現化するために設計した化合物がキノリン誘導体(TAN-81)である(図10)。TAN-81は、期待どおりの作動活性と δ 受容体選択性を示した。さらにわれわれは、より優れた δ 選択性と活性の向上を目指し、その最適化を行った。その結果、モルモットの大脳を用いる結合実験により、われわれの化合物はそれまで知られていたペプチド性作動薬であるDPDPE以上の δ 選択性を示した。特にTAN-81の窒素置換基をメチル基に変換した(±)TAN-67は μ 、 κ 受容体に対し、それぞれ2,070倍と1,600倍以上の選択性を有している。また、モルモット回腸(guinea pig ileum: GPI)およびマウス輸精管(mouse vas deferens: MVD)を用いる作動活性の評価ではDPDPEと同等かそれ以上の強い作動活性(MVDにおける $IC_{50}=6.61nM$)と高い

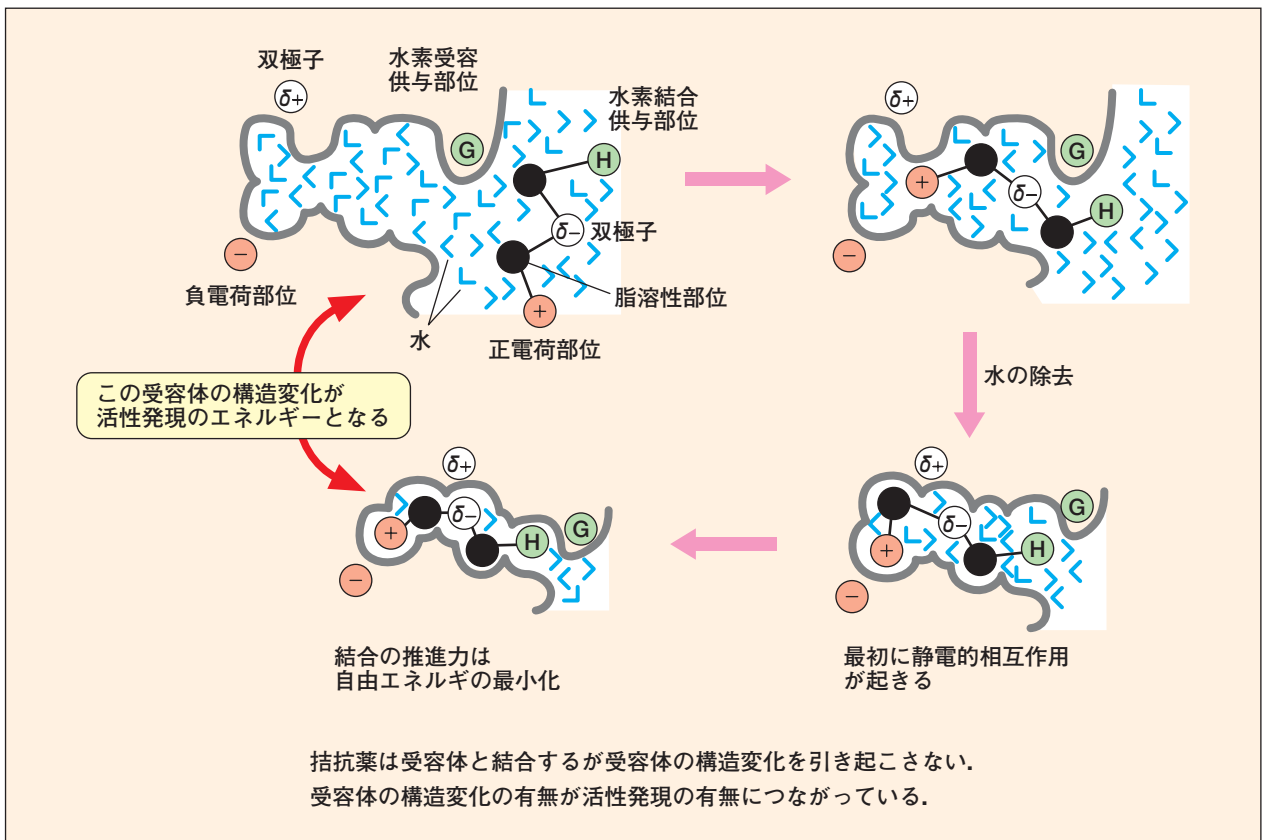


図8 受容体と作動薬のファーマコフォア相互作用

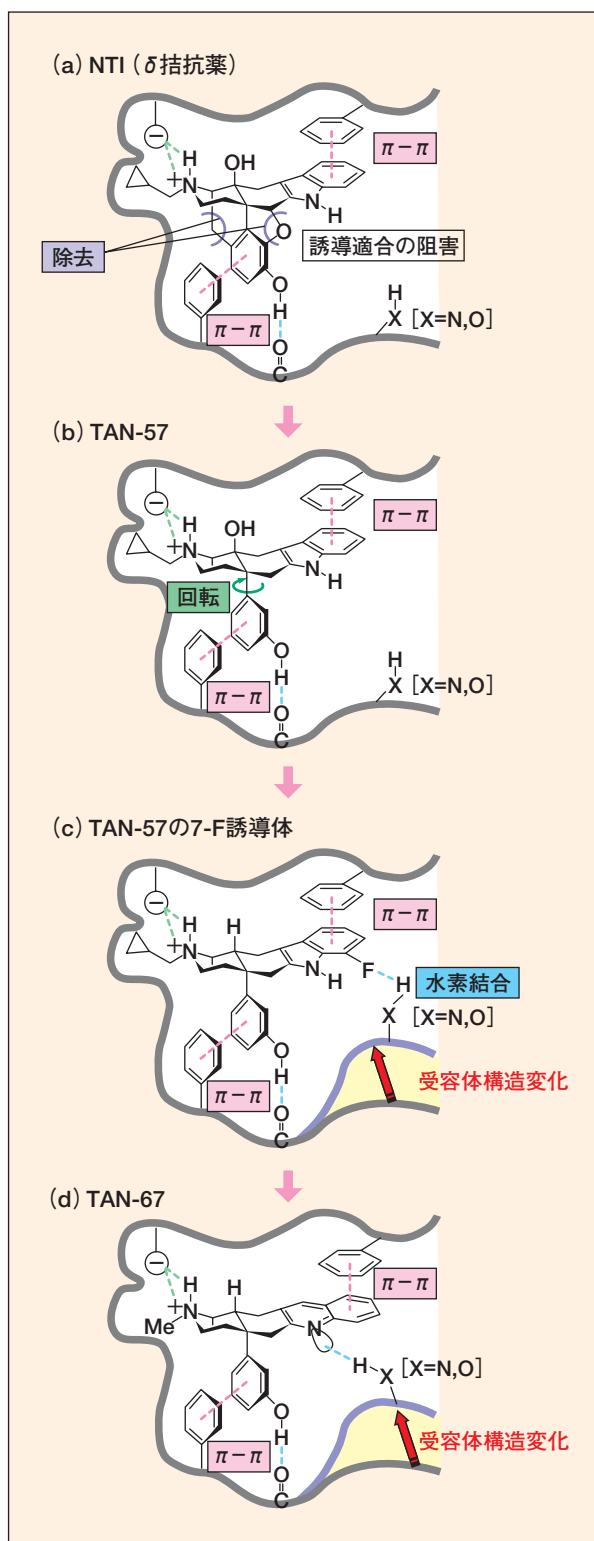


図9 NTIから δ 作動薬の変遷図

選択性 (μ 受容体拮抗薬と κ 受容体拮抗薬ではほとんどドーズシフトしないが, δ 受容体拮抗薬であるNTIでは100倍以上のライトシフトを示した) を示している⁵⁾. この高い活性と選択性についてはYamamuraらの報告により確認されている⁶⁾.

しかし, 上記の *in vitro* の高い活性とは逆に(±)TAN-67の鎮痛活性は非常に弱いことがわかった. すでに, 鈴木と亀井らによって報告されている^{7,8)} ように, (±)TAN-67は δ 受容体が活性化している糖尿病マウス(ストレプトゾシン誘発の糖尿病モデル)を用いた実験では強い鎮痛活性を(tail-flick試験による鎮痛作用)を示すが, 通常のマウスでは鎮痛作用が非常に弱い(酢酸ライジング試験のような弱い痛み刺激による鎮痛作用のみを示す). この実験結果は δ 受容体が鎮痛作用に関与しないという仮説を支持している. しかし, TAN-67はラセミ体[(+)体と(-)体の混合物]であるので, 念のためこのラセミ体の混合物から(+)体と(-)体を分離し, それぞれの活性を調べた. その結果, (-)体はtail-flick

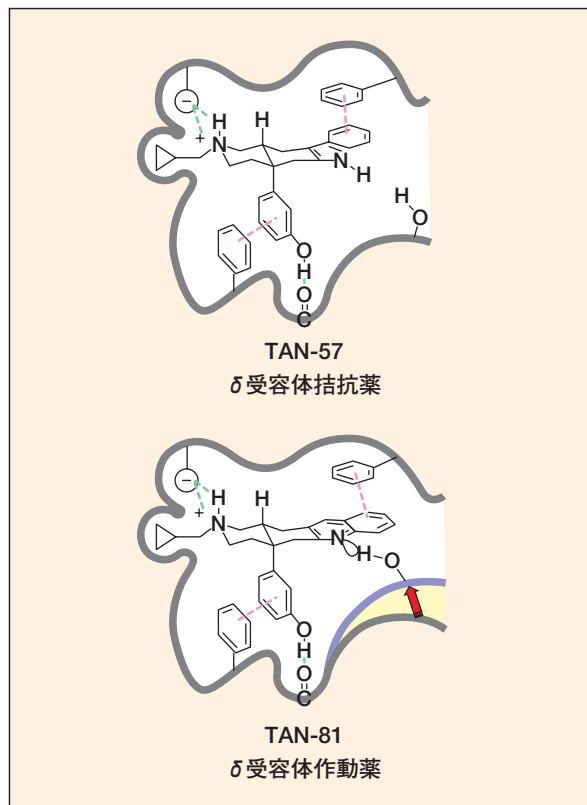


図10 キノリン誘導体と δ 受容体の結合図

試験のような強い痛み刺激に対しても用量依存的で強力な鎮痛活性を示した。一方、(+)体は驚いたことに発痛作用を示し、(-)体の鎮痛作用を中和するように働いていたことがわかった⁹⁾。このように光学異性体のそれぞれが反対の作用を示すことは珍しいことであるが、ラセミ体が得られた場合は必ず分割してそれぞれの作用を確認する必要性を痛感した。

さらに(-) TAN-67は、最近発表された他の δ 作動薬と構造が大きく異なるため、その性質も異なることがわかった。(-) TAN-67は最近報告されている δ のサブタイプである δ_1 , δ_2 ^{10,11)}のうち唯一 δ_1 受容体選択性の高い化合物である。(-) TAN-67の鎮痛作用は、筆者らがミネソタ大学で合成した δ_1 受容体の拮抗薬、7-ベンジリデンナルトレキソン(7-benzylidenenaltrexone: BNTX)で拮抗され、 δ_2 の拮抗薬であるナルトリベン(naltriben: NTB)では拮抗されない。また、他の δ 作動薬はサブタイプ選択性が高くない。今後、(-) TAN-67により δ_1 受容体の存在とその薬理作用の詳細の解明と、偶然得られた(+) TAN-67の発痛作用による痛みの伝達機構の研究の進展を期待している。

κ 作動薬の合理的設計と合成

κ 受容体は、米Upjohn社(現Pfizer社)により偶然に発見されたU-50488Hが比較的早期に報告された^{12,13)}ために δ 受容体よりも早く研究が進んできた。しかし、U-50488Hが κ 作動薬として広く認知されたことにより、この化合物の有する性質すべてが κ 作動薬の性質であるかのように思われている感がある(図11)。一方、U-50488Hは内因性オピオイド特有のN末端であるチロシン-グリシンの部分構造(モルヒネに代表される古典的な非ペプチド性作動薬はこの部分構造を有している)がないため、われわれはこの化合物が真のオピオイドかどうか疑問を持っていた。このような背景下、先述のようにわれわれはミネソタ大学において κ 受容体拮抗薬であるnorBNIを合成した(図4)。

norBNIはオピオイド特有のN末端構造を有しており、 κ 受容体の拮抗活性、選択性ともに高い。そこで、このnorBNIを基にして作動薬をデザインできれば真の κ 作動薬が得られるものと考えた。以下にそのデザインと合

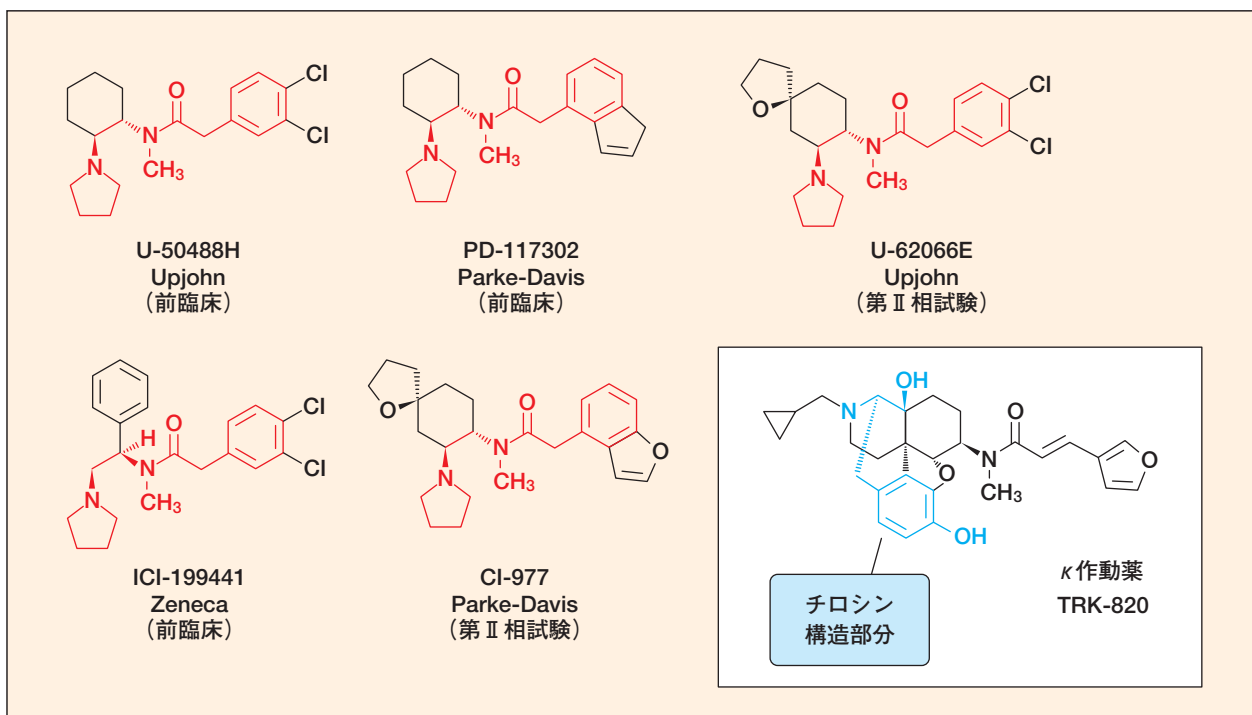


図11 各社 κ 作動薬との構造比較

成および、薬理作用を示す。

非ペプチド性の δ 作動薬を、拮抗薬であるNTIからデザインするにあたり、作動薬と拮抗薬の構造上の違いに注目した。すなわち、拮抗薬はアクセサリ部位を有しているため作動薬に比べ大きな構造を有している。そこでこのNTIからアクセサリ部位を除去することにより δ 作動薬であるTAN-67のデザイン、合成に成功したわけである。さらに、オピオイドの共通のファーマコフォア結合として図6に示すようなイオン結合、 π - π 相互作用、フェノール性水酸基による水素結合を考慮した。今回、 κ 作動薬をデザインするにあたり同様な方法を考慮することとした。すなわち、図12に示すようにnorBNIからアクセサリ部位を除去し、スリムな構造にする方針を立てた。

実際には、図12の□部分がアクセサリ部位であることを、ミネソタ大学でnorBNIの研究をしているときに予想していたので、□部分を除去した化合物の一般構造として図12の右側の構造を合成することにした。実際に考えられる部分を除去した化合物を数十種類合成し、構造活性相関を検討した。その際には鎮痛活性、 κ 受容体選択性、副作用等を考慮し、最終的にはTRK-820という化合物に到達した。図13にナルトレキソンの基本母核にヘテロ原子を介して側鎖を結合して活性を向上して

いく過程を示す。すなわち、ヘテロ原子を酸素にしてアルキル基を結合させた場合は数mg/kgの用量で鎮痛作用を示した。しかし、ヘテロ原子を窒素にするとほとんど効果が見られなくなった。これは極性が高すぎて血液脳関門を通過しにくくなったためと考え、アミンからアミド(NHCO)にすると活性は一気に向上し、0.29mg/kgとなった。そこで、さらに極性を下げるため、窒素にメチル基を付けた化合物を合成するとさらに活性が向上した(0.077mg/kg)。さらに側鎖に二重結合(0.024mg/kg)やベンゼン環(0.0018mg/kg)を導入すると飛躍的に活性が上昇した。しかし副作用等を考慮して、側鎖に二重結合とフラン環を有するもの(TRK-820)を最終的に選択した。

このようにして得られたTRK-820と当時研究されていた κ 作動薬の構造を比較する(図11)。他社の κ 作動薬は、Upjohn社のU-50488Hをリード化合物として研究したため、U-50488Hの部分構造(赤色部分)を有しており、すべての化合物がU-50488Hの模倣物である。対照的に、TRK-820は独自の構造を有し、先に述べた内因性オピオイドペプチドの部分構造であるチロシン-グリシン部分に相当する部分構造を有している。

このようにしてデザインしたTRK-820はMVDを用い

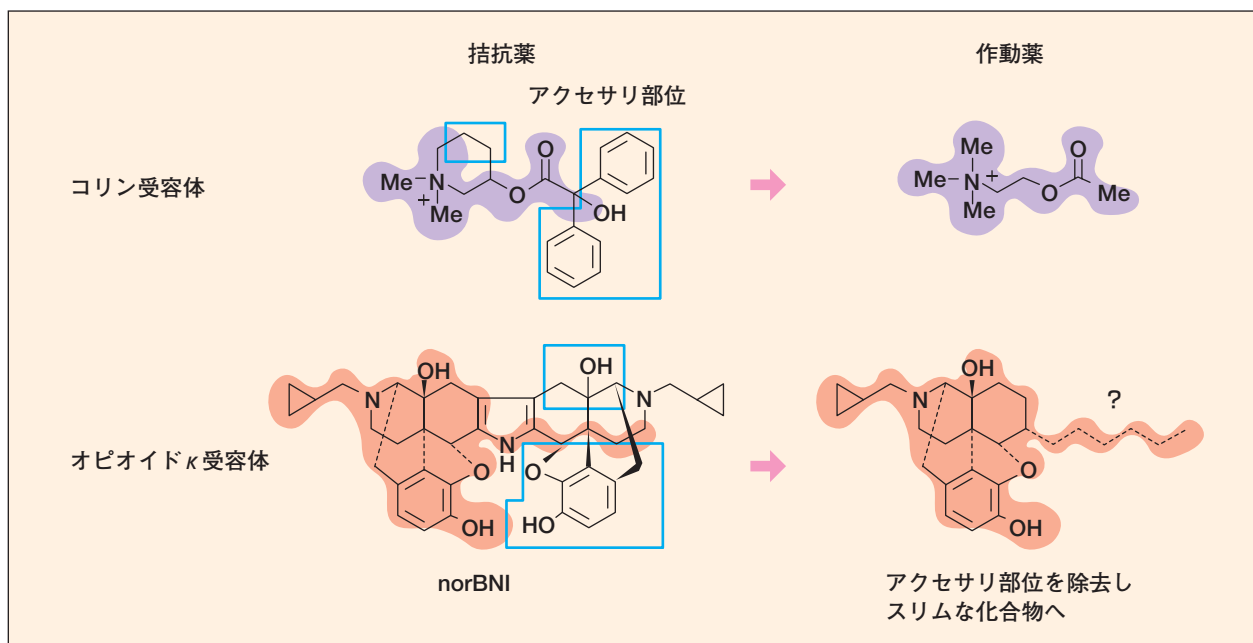


図12 κ 作動薬の合成デザイン

る試験において作動活性を示し、さらに拮抗薬であるナロキソン (μ), NTI (δ), norBNI (κ) のそれぞれに対するKe値は378nM, 276nM, 0.41nMで、 κ 拮抗薬であるnorBNIで最も強く拮抗され、 κ 選択性が確認された。また、GPIを用いる試験でもIC₅₀値が0.004nMで、ナロキソン (μ) とnorBNI (κ) でそれぞれKe値が14.5nM, 0.05nMを示し、やはり高い κ 選択性を確認できた。種々の痛み刺激を用いる疼痛モデルに対する鎮痛試験で、化学刺激(酢酸ライジング試験)でのED₅₀=3.3 μ g/kg, 熱刺激(tail-flick試験)でのED₅₀=120 μ g/kg, 機械刺激(tail-pinch試験)でのED₅₀=9 μ g/kgといずれの鎮痛試験においても、モルヒネや既存の κ 作動薬であるU-50488Hの100倍近い活性が得られた。

TRK-820には、構造ばかりではなく他の κ 作動薬と大きく異なる点がある。すなわち、Herz, Suzukiらによると、U-50488Hをリード化合物として設計された既存の κ 作動薬は、ラットを用いるCPP (conditioned place preference) 試験において、U-50488Hの有する最大の欠点である薬物嫌悪作用 (place aversion) を示すが、TRK-820はこのような作用を示さない¹⁴⁾。もちろんモルヒネのような薬物依存性も示さず、完全にニュートラル

な性質を持っている。薬物嫌悪作用はヒトにおける幻覚、幻聴などの精神作用に相当するといわれており、最近提案されている κ のサブタイプである κ_1 受容体に由来するともいわれている。また、これらの κ 作動薬がいずれも σ 受容体に親和性があり、その σ 受容体の性質として薬物嫌悪性が発現しているともいわれている。

以上のようにTRK-820がこのような薬物嫌悪作用を持たないのは、U-50488Hの構造をリード化合物とせず、筆者らが独自に設計した独創性の高い構造に起因し、他の κ サブタイプ (κ_1 以外) に親和性があるためと考えている。こうした点も考慮に入れ、TRK-820の各種薬理作用を表1にまとめた。

κ 作動薬の止痒薬への適用

TRK-820は非臨床試験では良好な性質を示したので、術後疼痛を適応症として臨床試験を実施したが、残念なことに術後疼痛に対する鎮痛作用の用量と鎮静作用の用量が分離できず、術後疼痛を適用とした臨床試験の継続はできなかった。

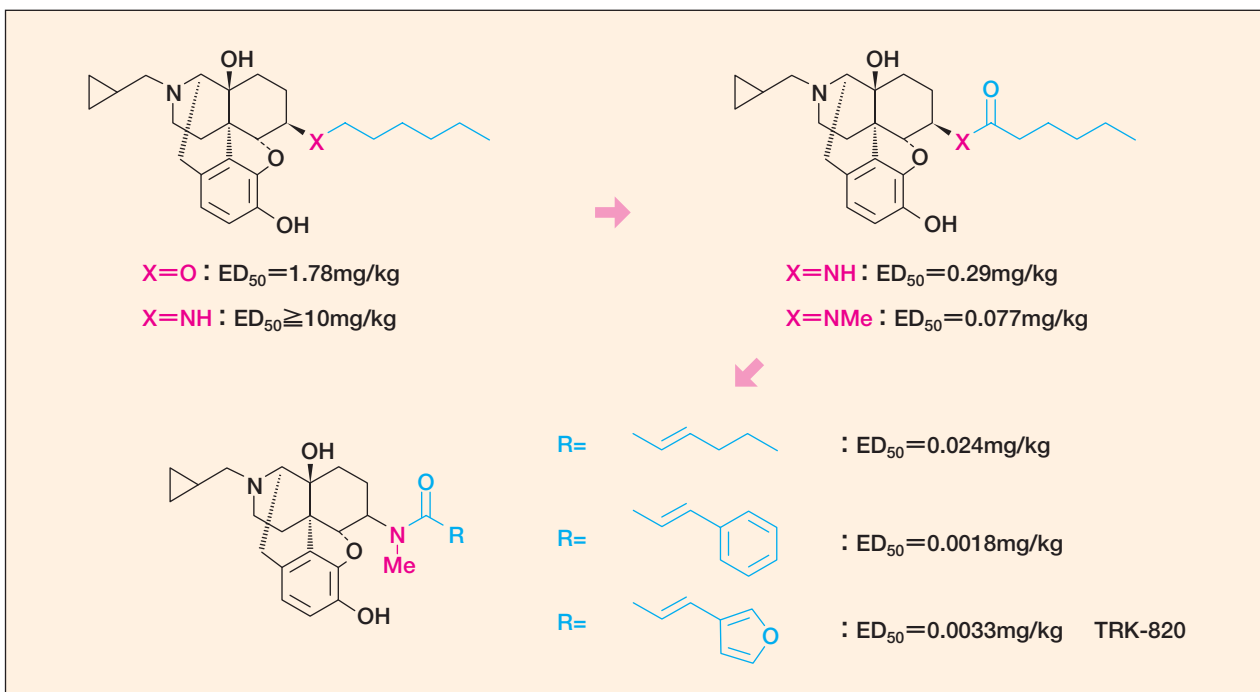


図13 合成した各種 κ 作動薬の鎮痛活性

しかし、臨床試験中に臨床医から「モルヒネを投与した患者で非常なかゆみを訴える人がある」という情報が得られたこと、当時 κ 作動薬の作用が鎮痛作用を除き、 μ 作動薬とは反対の作用を示すものが多いことがわかっていたので、TRK-820は止痒薬として開発できるのではないかという希望を抱いた。幸いなことにその当時、富山医科薬科大学の倉石泰教授らによりマウスの特異的なかゆみ行動のモデルが報告され、われわれは早速その評

価系でTRK-820の止痒効果を評価したところ、起痒薬としてコンパウンド48/80、サブスタンスP (図14)、ヒスタミン (図15) いずれに起因したかゆみに対しても著効を示した¹⁵⁾。そこで、かゆみの中で最も重篤といわれた腎透析症例のかゆみを適応症として経口剤で臨床試験を行い、順調に第Ⅲ相試験を通過し、2008年現在、承認申請中である。

また、倉石教授が開発した神経障害性疼痛のモデルや上記(+)TAN-67による発痛作用が、モルヒネ (μ 作動薬) により抑制されないことを発見し、その痛みモデルでもTRK-820が有効性を示すことを確認できた¹⁶⁾。止痒薬として承認が得られた後は、アトピー性皮膚炎のかゆみばかりでなく神経障害性疼痛にまで適用拡大していく予定としている。さらには現在、 μ 作動薬の間でのオピオイドローテーションが実施されているが、モルヒネ耐性症例には他の μ 作動薬はあまり有効とはいえない状況である。そうした症例には κ 作動薬であるTRK-820には交叉耐性がないことが確認されているため、相加効果もしくは相乗効果が期待できる。

表1 TRK-820と各社 κ 作動薬の作用比較

	TRK-820	モルヒネ	U-50488H (Upjohn)	CI-977 (Parke-Davis)
受容体選択性	κ 受容体	μ 受容体	κ 受容体	κ 受容体
鎮痛作用				
化学刺激による疼痛				
皮下投与	141	1	0.5	90
経口投与	183	1	0.3	(<5)
熱刺激による疼痛	85	1	1	検討中
機械刺激による疼痛	166	1	3	検討中
持続性 皮下投与 (hr)	4~6	2	1	1
経口投与 (hr)	8	3	—	—
耐性				
耐性獲得ED ₅₀ /通常ED ₅₀	36	5	13	検討中
依存性 (CPP試験)	中性	薬物依存	薬物嫌悪	薬物嫌悪

鎮痛作用はモルヒネとの比活性で示した。

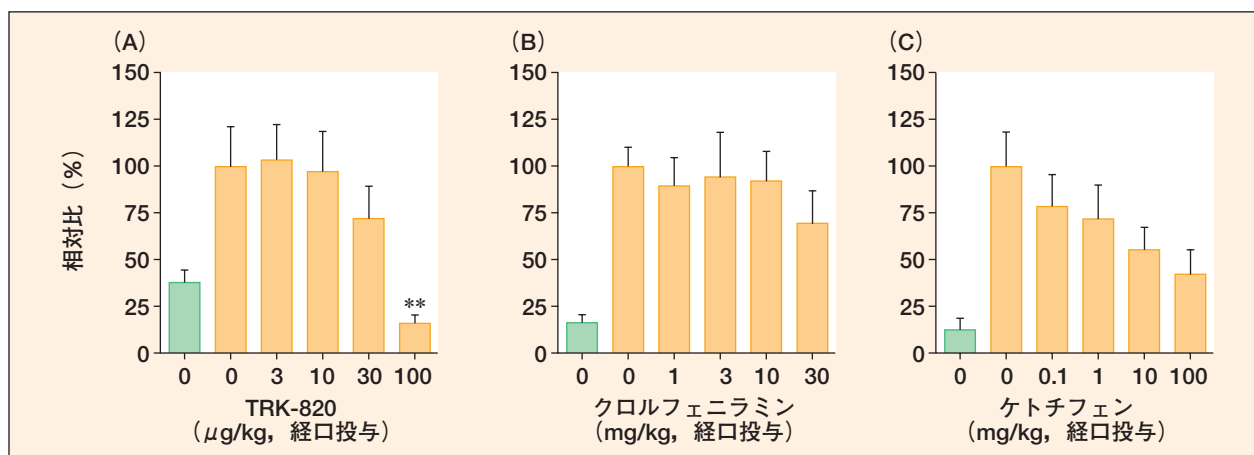


図14 サブスタンスP誘発の引っ掻き行動に対するTRK-820の作用 (文献15より引用・改変)

■ 生理食塩水, ■ サブスタンスP. **: P<0.01 (溶媒投与群に対して)。

ICR系マウスにTRK-820, クロルフェニラミンまたはケトチフェンを投与し、その30分後 (A) または60分後 (B, C) にサブスタンスPを皮下投与し、以後30分間の引っ掻き行動回数を計数した。なお、溶媒投与群の引っ掻き行動回数を100%として示した。

また、TRK-820は κ 作動薬の特徴であるドパミンの効果を抑制することも知られており、この機序に基づく薬物依存性の治療効果も動物試験で確認されている。この

ように、この世界で唯一 κ 作動薬として第Ⅲ相試験を通過したTRK-820はかゆみばかりではなく神経障害性疼痛、薬物依存症治療薬としても大いに期待できると思われる。

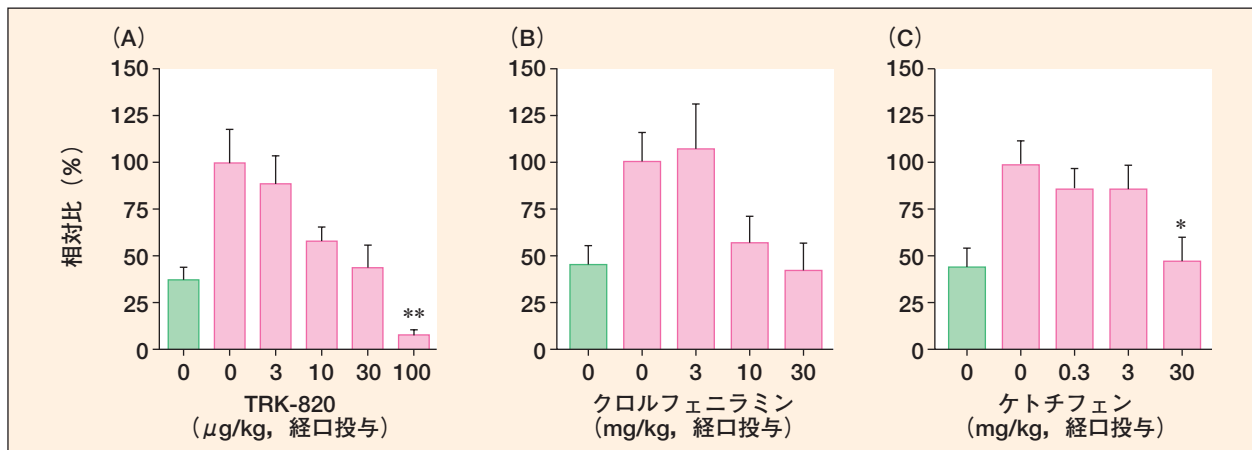


図 15 ヒスタミン誘発の引っ掻き行動に対するTRK-820の作用 (文献15より引用・改変)

■ 生理食塩水, ■ ヒスタミン. *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$ (溶媒投与群に対して).

ICR系マウスにTRK-820, クロルフェニラミンまたはケトチフェンを経口投与し, その30分後 (A) または60分後 (B, C) にヒスタミンを皮下投与し, 以後30分間の引っ掻き行動回数を計数した. なお, 溶媒投与群の引っ掻き行動回数を100%として示した.

参考文献

- Martin WR, Eades CG, Thompson JA, et al.: The effects of morphine- and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther* 197: 517-532, 1976.
- 長瀬 博, 山本 尚: 5章 「創薬—薬物分子設計のコツ」, 東京, エルゼビアサイエンス・ミクス, 2001, pp.241-280
- 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀 監訳: 「グッドマン・ギルマン薬理書 (第9版)」, Goodman and Gilman著, 東京, 廣川書店, 2003, p.726
- Nogard T, Weaver F: *Medicinal Chemistry (A Molecular and Biochemical Approach 3rd ed.)*, New York, Oxford University Press, 2005, pp.85-87
- Nagase H, Kawai K, Hayakawa J, et al.: Rational drug design and synthesis of a highly selective nonpeptide δ -opioid agonist, (4aS, 12aR^{*})-4a-(3-Hydroxyphenyl)-2-methyl-1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahydropyrido[3,4-b]acridine (TAN-67). *Chem Pharm Bull* 46: 1695-1702, 1998
- Knapp RJ, Landsman R, Waite S, et al.: Property of TAN-67, nonpeptidic δ -opioid receptor agonist, at cloned human δ - and μ -opioid receptors. *Eur J Pharmacol* 291: 129-134, 1995
- Kamei J, Saitoh A, Ohsawa M, et al.: Antinociceptive effects of the selective non-peptidic δ -opioid receptor agonist TAN-67 in diabetic mice. *Eur J Pharmacol* 291: 131-135, 1995
- Suzuki T, Tsuji M, Mori T, et al.: Effect of the highly selective and nonpeptide δ opioid receptor agonist TAN-67 on the morphine-induced place preference in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 279: 177-185, 1996
- Nagase H, Yajima Y, Fujii H, et al.: The pharmacological profile of δ -opioid receptor ligands, (+) and (-) TAN-67 on pain modulation. *Life Sci* 68: 2227-2231, 2001
- Takemori AE, Sultana M, Nagase H, et al.: Agonist and antagonist activities of ligands derived from naltrexone and oxymorphone. *Life Sci* 50: 1491-1495, 1992
- Portoghese PS, Sultana M, Nagase H, et al.: A highly selective δ 1-opioid receptor antagonist: 7-benzylidene naltrexone. *Eur J Pharmacol* 218: 195-196, 1992
- Szmuszkovicz J, Von Voigtlander PF: Benzeneacetamide amines: Structurally novel non- μ opioids. *J Med Chem* 25: 1125-1126, 1982
- Lahti RA, Von Voigtlander PF, Barsuhn C: Properties of a selective kappa agonist, U-50,488H. *Life Sci* 31: 2257-2260, 1982
- Nagase H, Hayakawa J, Kawamura K, et al.: Discovery of a structurally novel opioid κ -agonist derived from 4,5-epoxymorphinan. *Chem Pharm Bull* 46: 366-369, 1998
- Togashi Y, Umeuchi H, Okano K, et al.: Antipruritic activity of the κ -opioid receptor agonist, TRK-820. *Eur J Pharmacol* 435: 259-264, 2002
- Takasaki I, Suzuki T, Sasaki A, et al.: Suppression of acute herpetic pain-related responses by the kappa-opioid receptor agonist (-)-17-cyclopropylmethyl-3,14beta-dihydroxy-4,5alpha-epoxy-beta-[n-methyl-3-trans-3-(3-furyl) acrylamido] morphinan hydrochloride (TRK-820) in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 309: 36-41, 2004