

# 平成 25 年度事業報告書

公益財団法人乙卯研究所

平成 26 年 5 月

## 平成 25 年度事業報告

過去 10 年余りの研究という基本姿勢および医薬品を作り出すことを目的とした計画の中で、平成 25 年度事業計画に基づいた重点的な研究をすすめた。

神経疾患関係については、抗生物質研究の過程で得られた知見に基づき、ドーパミン阻害新規化合物を合成した。関連して進めた疼痛治療のための新薬合成は、外部研究者の協力と委託実験により一定の成果がでていいる。タミバロテンは製品化されているので小さな果実があり、また、その維持及び後継品の合成研究も少々進めた。その用途については自己免疫疾患およびアルツハイマー治療をみすえて外部研究者と協力している。東光薬品のほかベンチャー企業との共同研究をおこなった。以下に、25 年度に進めた主な事項や現状と今後についてとりまとめた。

### 抗生物質オキサゾリジノン

この研究は残念ながら中断した。しかし、抗結核剤としての可能性が明らかになり、結核研究所および米国 TB アライアンスとともに評価を実施中である。資金獲得を求めてファンドに応募したが革新的でないとして採択されなかった。おもな研究成果を論文として発表した。

これらの化合物の構成構造（トリペラチンおよびオキサペラチン）はこれまで世に知られてなかった医薬部分構造であり、汎用性のある試薬として医薬合成研究用に販売されている。

### 神経疾患

ピペラチンやモルフォリンは非常に多くの神経疾患用の医薬部分構造として用いられている。それらを上記トリペラチンないしオキサペラチンに置き換えるとすべて親化合物と「似て異なる活性」新規化合物となる。この考えに基づき、トリペラチンないしオキサペラチン構造を持つ一連のビアリル化合物 I T S を合成し、強い D 2 アンタゴニスト活性を確認した。これらは抗癲癇薬抗精神病薬をみすえて合成してきた化合物であるが、S 社が興味をしめし、関連疾患である精神疾患薬として動物実験にはいつている。

古くから炭素原子を珪素原子 (Si) に置換した化合物の可能性を探っていたが、この経験により神経因性疼痛薬であるプレガバリン構造に珪素をいれることになった。3 年ほど前から合成を初め、silagaba 類と名づけた一連の化合物の合成を果たし、大学の協力により、初期の薬理試験を行い、鎮痛薬としての活性が予見された。本年度は重点課題の一つとして、この化合物の合成法を確立し、いっそうの改良が必要なものの、共同研究者へ供給するのに十分な量の合成ができた。この共同研究および外注により、マウスおよびラットを用いた動物試験が行われ、その結果は予想通りで、人でも「マウスやラットと同じように効く」とすれば、世界初の、「中枢抑制副作用のない神経因性疼痛の内服薬」として、プレガバリンに勝る可能性がある。しかし、この成果を次へ進めるには毒性試験をまたねばな

らず、開発に明るい見通しはないので、次年度以降はこの研究を中止する方向にある。これまでの研究成果は米国化学会 ACS Chemical Neuroscience への掲載が決まったことは幸いである。

この研究の副産物として、プレガバリンの水溶液が外用剤として神経因性疼痛モデルの治療に非常に有効であることも見出した。正常皮膚の感覚も著しく抑える外用局所麻酔剤といえる。再現性の確認が必要であるものの、これは意外に面白い。

これら疼痛薬の研究は外部資金獲得の可能性はあるので、特許の維持は当面は必要かと考えていた。しかし積極的な展開を考えない方向となったので、進展する可能性は時間とともに急速に減ずるであろうし、また、今後の研究は有機化学中心の研究となる見込みなので、費用の発生が残るのみであるから、特許の持分を放棄することとした。

これらの成果の発展、特に末梢性の痛みの研究のために 4 件の疼痛の研究者に助成をおこなった。近く成果が出るものとみられる。

### レチノイド

この研究は 1980 年以前から東京大学薬化学教室において、そして、その後も関係者によって現在もつづけられている課題で、薬化学と密な関係にある乙卯研究所が基幹化合物であるタミバロテンを譲り受け、まもなく東光薬品により白血病薬として製造承認が得られた。癌、自己免疫疾患さらにはアルツハイマー病など、多くの疾患の治療に有効な可能性を秘めており、ベンチャー企業テムリックや R&R、大学などの協力の下で具体的な展開が試みられてきた。

乙卯研究所はタミバロテンの後継を目指して関連化合物の合成を細々とすすめてきた。結果はタミバロテン同等な新化合物は見出されたものの、それを超えるものはでていない。開発を支援してくれる企業があり、前臨床段階のかなりの実験が行われたが、資金難により整理にいたった。本研究所が引き継いで開発する資金などはないので、大変残念ながら研究も特許も放棄することになった。これに前後し、タミバロテンのプロドラッグに可能性を見出した。その中からさらに特徴のある重水素化プロドラッグを開発し、合成法を確立した。体内動態やピボの薬理も理にかなっておりタミバロテンの後継薬物としての資格が十分にあると考えている。しかし、GLP の毒性試験がなければこの先の研究やファンディングはすすまない。プロドラッグについては時間の経過もあるので放棄とした。重水素化プロドラッグは、所外の共同研究者がいるので乙卯研究所としては費用の発生しない間は維持するが、新たな発生が考えられるので、放棄か譲渡を検討することとした。

タミバロテンの新適応を目指した医師主導研究ないし医師主導治験を支援してきた。CRO は関与していないので一般の治験のような大きな費用はかからないが、乙卯研究所は、概要書作成、治験届、治験薬手配など裏方の仕事を手伝っている。しかし、タミバロテン特許が消滅していることや具体的な臨床の成果が出ていないことを考えると、これ以上のレチノイドの研究は不要と判断している。しかし、今ようやくレチノイドがアルツハイマー病治療薬として注目されてきているので、現在、大学病院のほか数施設で進行中の

試験は、細々と続けている。この研究支援は、支援している施設に迷惑をかけない場合は、中断も可能と考えているが、そのためには医師や医療機関の了解をうる必要がある。支援中断の場合の代行者や時期を判断せねばならない。

### その他の研究

フォルボールないしテレオシジン（インドラクタム）の類似作用をもつ化合物は、膵臓前駆幹細胞を膵臓β細胞への分化を促すとの報告に基づき、珪素を含むいくつかのベンゾラクタム型化合物類を合成した。検定には Harvard 大およびS社の分化検定系を使う予定であったがモデル系が出来ず、進展していない。

たんぱく質の新しい修飾の研究は修飾構造を決めることはできたが、その後の展開はみえない。新規の、特異な化合物であるオキソニウムトリキナセンの合成研究は純粋な科学としての展開を目指している。

### 反省と見直し

- ・ 「平成 25 年度の事業計画」に則った研究をすすめ、おおむね予定通りあるいは予想通りである。
- ・ 疼痛薬 Silagaba は動物試験ではかなり期待できるが、所詮、動物モデルでの結果である。中枢抑制がないことはほぼ確かである。「疼痛には中枢抑制がなければ効かない」とすると、限られた疼痛にしか効かないかもしれない。それでも、人で効果があれば画期的であり、大きな可能性を秘めているが、これ以上のデータ収集は困難である。本件も幸い論文に掲載されることになった。
- ・ 大きく反省するところは、レチノイドによるアルツハイマー研究についての予定された論文の採択が難航し、広報活動がおくれ、ファンドや企業による支援に至らなかったことである。しかし、本研究が *Journal of Alzheimer's Disease* に採択されたので、共同研究者の研究促進に寄与すると考える。
- ・ 医薬品を作り出すという目的のために最善を尽くしたが、レチノイドによるアルツハイマー治療は時期尚早。世界的にも展開があるものの、レチノイドによる自己免疫疾患や癌などに対して抱いた期待と同様な状況にあると認識せざるを得ない。新規レチノイドの論文掲載はできたが、本研究所での研究は完全に中止する。
- ・ 大きな転換期に来ている時であるが、そして本年度の事業計画において計画した事業縮小については、職員が 2 名削減されたのみである。
- ・ こうした中であって、最近の
  - 「ファーマコフォアとしての新規 7 員環化合物」
  - 「神経因性疼痛モデルでの中枢作用のない新規化合物の合成（S i の利用）」
  - 「プレガバリンの局所麻酔作用の発見」
  - 「レチノイドとアルツハイマー病というコンセプト」

は列挙できる科学的成果であり、実用的にも医薬研究の進歩に、近い将来において必ずや、おおきな寄与を果たすものであろう。しかし、結局は、医薬にむすびつくまで

には費用と時間を要し、僻んで言えば、現時点では、これらの成果は「失敗した役に立たない技術」ということに終わったようにみえ、口先だけの、単なる“ソウヤク（基礎研究）”としての意義しかない。展開のための支援者を求めてきたが、力不足で成功しなかった。

## Publication

Silicon-containing GABA derivatives, silagaba compounds, as orally effective agents for treating neuropathic pain without central nervous system-related side effects.

Fukasawa H, Muratake H, Ito A, Suzuki H, Amano Y, Nagae M, Sugiyama K, Shudo K.

ACS Chem Neurosci. 2014 Apr 16. [Epub ahead of print]

Co-operative therapeutic action of retinoic acid receptor and retinoid X receptor agonists in a mouse model of Alzheimer's disease

Kohichi Kawahara, Michita Suenobu, Hideyuki Ohtsuka, Akihiko Kuniyasu, Yukihiro Sugimoto, Madoka Nakagomi, Hiroshi Fukasawa, Koichi Shudo, Hitoshi Nakayama

Journal of Alzheimer's Disease. accepted for publication

Suppression of CXCL2 upregulation underlies the therapeutic effect of the retinoid Am80 on intracerebral hemorrhage in mice.

Matsushita H, Hijioka M, Ishibashi H, Anan J, Kurauchi Y, Hisatsune A, Seki T, Shudo K, Katsuki H.

J Neurosci Res. 2014 Mar 21. doi: 10.1002/jnr.23379. [Epub ahead of print]

Retinoic acid receptor stimulation ameliorates experimental autoimmune optic neuritis.

Keino H, Watanabe T, Sato Y, Shudo K, Kitaoka Y, Harada T, Okada AA

Clin Experiment Ophthalmol. 2014 Mar 10. doi: 10.1111/ceo.12308. [Epub ahead of print]

Diarylamines incorporating hexahydrophenalene or octahydrobenzoheptalene as retinoid X receptor (RXR)-specific agonists.

Amano Y, Noguchi M, Shudo K.

Chem Pharm Bull (Tokyo). 2014;62(3):254-9.