

DNW-23022 の概要

課題名 : 難治性疼痛新規治療薬創薬を目指した PACAP 特異的受容体拮抗薬の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

栗原 崇 (国立大学法人鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系)

ステージ : 標的検証後期

【標的疾患】

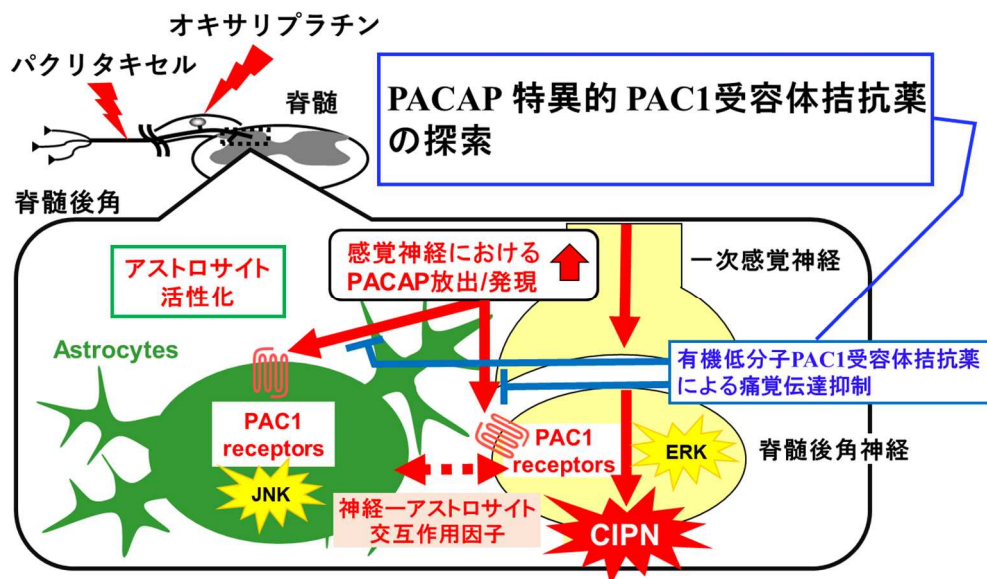
がん化学療法に伴う末梢神経障害 (CIPN) による疼痛
(CIPN: Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy)

【創薬標的】

PAC1 受容体 (下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド (PACAP) 特異的受容体)

【創薬コンセプト】

PACAP は、その特異的受容体 PAC1 を介して脊髄アストロサイトの長期活性化や、機械的アロディニア (触刺激誘発疼痛) の慢性化を誘導する。本メカニズムは CIPN の疼痛発症に重要な役割を果たしており、新規 PAC1 受容体拮抗薬により疼痛発症を抑制することが期待される。



【ターゲットプロダクトプロファイル】

疼痛発症の誘因とタイミングが明確であり、化合物の予防的投与が可能な CIPN 患者を対象とし、プレガバリンやデュロキセチンを上回る鎮痛作用を発揮する新規 PAC1 受容体拮抗薬（経口又は静脈内投与）

【モダリティの設定】

低分子化合物

【創薬コンセプトの妥当性を支持するエビデンス】

以下のことが PI らにより明らかにされている。

- 1) PI らは PACAP をマウス脊髄くも膜下腔に単回投与すると、PAC1 受容体を介した脊髄アストロサイトの長期活性化が生じ、機械的アロディニアの慢性化を誘導することを見出し、このメカニズムが末梢神経障害性疼痛の発症・慢性化に重要であることを、マウス、ラット及びコモンマーモセットで確認している（PI らが、PAC1 受容体と疼痛発症・慢性化との関りを初めて報告）。
- 2) *in silico* スクリーニングを適用し、PAC1 受容体拮抗作用を有するシード化合物を複数種見出した（PA-8、9 等。世界初のクラス B GPCR 低分子拮抗薬の発見）。
- 3) 上記シード化合物の誘導体を多数合成し（富山大学工学部 豊岡尚樹教授との共同研究）、各種疼痛モデルマウスを用いた検討結果から、難治度の高い末梢神経障害性疼痛等の慢性疼痛に有効である複数の PAC1 受容体拮抗薬を得ることに成功している（PAC1 受容体拮抗薬リード化合物の取得）。

【科学的、技術的な優位性】

- ・PI らは PAC1 受容体と疼痛発症・慢性化との関わりを初めて見出した。
- ・*in silico* スクリーニング及び合成展開から、新規 PAC1 受容体拮抗薬を取得し、末梢神経障害性疼痛に対する第一選択薬プレガバリンや第二選択薬デュロキセチンを上回る鎮痛作用を発揮すること、及び初期安全性を確認済みである。

【支援ステージにおける目標】

- ・PA-810-04 のキラル体を取得し、各種物性、薬物動態及び初期安全性データを取得する。
- ・上記を行うことで、開発候補化合物となりうるかの確認を行う。

【関連特許】

1. 特許名称: PAC1 受容体拮抗薬を用いた鎮痛薬

発明者: 栗原 崇、高崎一朗、豊岡尚樹、合田浩明
出願人: 国立大学法人鹿児島大学、国立大学法人富山大学、学校法人昭和大学
基礎出願番号: 特願 2017-186447 (基礎出願年月日: 2017 年 9 月 27 日)
国際出願番号: PCT/JP2018/35831 (国際出願日: 2018 年 9 月 27 日)
国際公開番号: WO/2019/065794 (国際公開日: 2019 年 4 月 4 日)

テーマに関するお問い合わせは下記までお寄せください。

Principal investigator へのお問い合わせはご遠慮くださるようお願いいたします。

(問合せ先)

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 創薬事業部

E-mail : id3desk@amed.go.jp