

# モルヒナン系薬物の研究開発

Research and Development of Morphinan Derivatives for Drug

長瀬 博  
Hiroshi Nagase

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 特命教授  
International Institute for Integrative Sleep Medicine (WPS-IIS), University of Tsukuba (Specially Appointed Professor)

KEYWORD ▶ オピオイド

δ-作動薬

κ-作動薬

はじめに

01

関東化学がケミカルタイムスでメディシナルケミストリーの特集として、オピオイドを取り上げるようになった。そこで、長瀬、斎藤(顕)、斉藤(毅)、南雲の4名で分担し、4つの総説を書くことにした。筆者の一人である長瀬はκ (KOR) およびδ (DOR) オピオイド受容体選択的なモルヒナン系薬物の研究開発を、斎藤(顕)はDOR作動薬KNT-127を中心にした抗鬱・抗不安薬の研究を、斉藤(毅)はオピオイド受容体とオレキシン受容体 (OXR) に関する内容を、南雲は我々が開発し、現在臨床使用されている、嫌悪性を分離したKOR作動薬ナルフラフィンの唯一の欠点であった鎮静作用を完全分離した新たなKOR作動薬YNT-1612の薬理作用を記述することにした。

分類されている通り、モルヒネのもつ薬物依存性を分離することはできなかった。

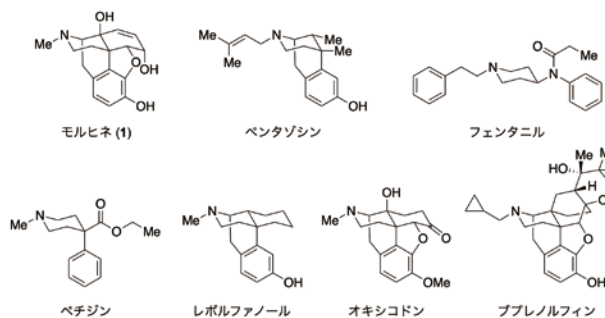


図1 モルヒネ (1) と主な合成麻薬の構造

その当時は、**1**の構造が複雑で合成困難であることから、分子構造の単純化を中心に研究が行われたため、後に記述するような理由で薬物依存を回避するという方向からは全く逆の研究となっていた。

1970年代に入り、オピオイドの薬理学的研究で一大進歩が起きた。すなわち、オピオイドが特異的に結合する脳内部位が3つのグループからほぼ同時期に発見、報告された (Snyder, Simon, Terenius, 1973年)<sup>4)</sup>。そして、HughesとKosterlitzによるブタ脳からの内因性オピオイドペプチドであるエンケファリン (2) 類の単離 (1975年) につながった<sup>5)</sup>。これをきっかけに、オピオイドペプチドの研究が盛んになり、ダイノルフィン (3)、エンドルフィンに代表される脳内ペプチドも次々に発見された。これらは体内に存在する物質であるため依存性は無いであろうという期待から、世界中で数百種類のオピオイドペプチド誘導体が合成されたが、期待に反して内因性ペプチドでも依存性を示すということが明らかとなった。このため、一時オピオイドの研究は下火となった。

しかし、この時までの研究を通して、1種類のオピオイド受容体ではこれまでに報告されてきた化合物の薬理作用を完全に説明できないことがわかりμ (MOR)、δ (DOR)、κ (KOR) の3つの

オピオイド研究の歴史  
(依存性分離との戦い)<sup>1)</sup>

02

人類は有史以来、モルヒネ (1) を薬、特に鎮痛薬として使用してきたが、その強力な鎮痛作用と共に麻薬性 (薬物依存性) を引き起こすことがわかり、人類はモルヒネ、すなわちオピオイドから依存性を分離する戦いを繰り返してきた。

人類の本格的な依存性分離の研究が始まったのは今から200年程前 (1804年) にSertürnerにより**1**が単離されてからであった。しかし、その複雑な構造のため平面構造が明らかにされるまで、さらに120年の年月がかかり (1925年、Robinson)、初の全合成が達成されて立体構造が確定されるまで150年 (1952年、Gates) を要した<sup>2)</sup>。これを契機にその必須構造単位の解析が始まり、様々な誘導体が合成された。その中には、現在でもよく知られ、オピオイドローテーション<sup>3)</sup>にも使用されている代表的な薬物であるペンタゾシン、フェンタニル、ペチジン、レボルファンール、オキシコドン、ブプレノルフィン等が含まれている (図1)。しかし、これらの誘導体においては、それらが未だに合成麻薬に

受容体タイプの存在が提案された。そして、各受容体タイプの薬理作用を解析することで、その依存性と分離を検討する試みが行われるようになった。そのような研究を実施するには各受容体に対する選択的な拮抗薬が必須であり、世界中でそれら3つのタイプに対する選択的拮抗薬の創出が期待された。このような研究背景の中、いち早く報告されたのが不可逆的MOR拮抗薬 $\beta$ -FNA (Takemori and Portoghese, 1981年) である<sup>6)</sup>。 $\beta$ -FNAによってMORをブロックした後でモルヒネを投与すると、薬物依存性が発現しないことが報告され、依存性は主にMORが関与していることが明らかになった。これを契機として、MOR以外、すなわちDORやKOR作動薬に依存性のない夢の鎮痛薬としての大きな期待がかかるようになり、世界中で再びオピオイド研究が活発になっていった。しかし、相変わらずDOR、KORが本当に依存性を発現しないかどうかの確信が得られていなかったため、この時期にもDORとKORの選択的拮抗薬の出現が大きな期待とともに待たれていた。

## DOR、KOR拮抗薬の設計・合成

# 03

我々は、モルヒネ誘導体の構造と合成の歴史を考えていたとき、1970年代までの設計・合成方法の特徴に着目した。すなわち、当時は採算性などの理由から単純な構造の化合物を中心に設計し、分子サイズが小さくなる傾向にあった。我々は、このことが依存性分離を困難にしている（すなわち、MORに選択性のある薬物となっている）と考えた（図2）。

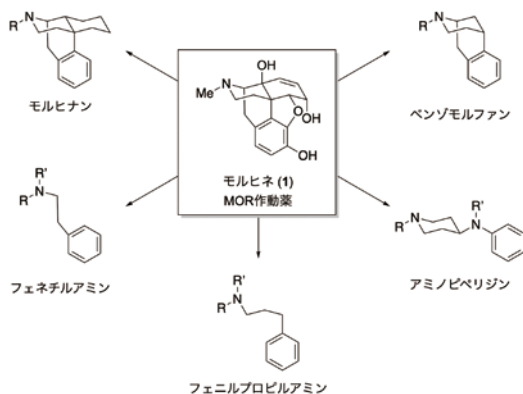


図2 1970年代までのモルヒネ分子の単純化による研究開発

一方、内因性オピオイドペプチドの構造に注目してみると、KORに比較的选择性のあるダイノルフィン (3) はかなり大きな分子であり、エンケファリン (2) はそれよりやや小さな分子でDORに選択性がある。モルヒネ (1) はMORに選択性が高く、アミノ酸でいうとチロシン—グリシン部分に相当し、さらに小さい。実際にPortogheseは、図3に示すようなモルヒネと内因性ペプチドのハイブリッド (4) を合成し、その選択性を確認した<sup>7a)</sup>。そし

て、この過程でオピオイド分子の特徴も見いだした。すなわち、3つの受容体タイプ全ての活性発現に必須の共通部分（メッセージ部位）と、それぞれの受容体タイプに対する選択性発現に関与する部分（アドレス部位）との2つの部分から構成されていることである（図4）。我々はこれらの概念を『メッセージ—アドレスの概念』と称した<sup>7b)</sup>。そして、この概念をMORに選択的な拮抗薬であるナルトレキソン (5) に適用し、メッセージ部位とアドレス部位の構造を適切に設計することで、DOR拮抗薬NTI (6)<sup>7b, 8)</sup> やKOR選択的拮抗薬nor-BNI (7)<sup>9)</sup> の創出につなげ、その妥当性を実証した。

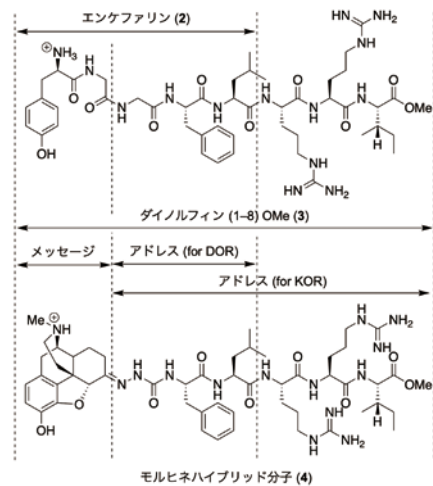


図3. 内因性オピオイドペプチドとモルヒネハイブリッド分子の構造

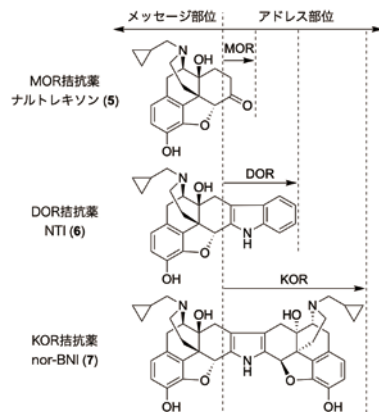


図4. メッセージ—アドレスの概念と選択的拮抗薬の構造

## KOR作動薬の創製

# 04

KOR作動薬の研究ではアップジョン社（当時）がU-50488H (8) を発表し<sup>10)</sup>続いて世界中で100社以上の製薬会社や研究機関のグループがこのU-50488H誘導体の開発を行った（図5）。その結果、U-50488Hの構造を模倣したKOR作動薬は、確かに依存性が無いことが示され、益々その開発に拍車がかかった。しかし、この誘導体は薬物嫌悪性（幻覚、幻聴の発現）を示すこと

が分かったため、臨床開発後期段階にまでステージアップすることができた化合物は皆無であった。

一方我々は、KOR作動薬の設計にあたり、1つのこだわりがあった。すなわち、『オピオイドは内因性ペプチドに共通するチロシン構造を分子内に所有すべきである』というものであった。このことは、チロシン構造を持たないU-50488H (**8**) の誘導体の研究を選択しなかった理由の一つでもある。そのため、チロシン構造を分子内に有するKOR拮抗薬nor-BNI (**7**) を基にKOR選択的作動薬の設計を行うことにした。

拮抗薬を作動薬へと導くために、拮抗薬と作動薬間の構造上の特徴的な違いを利用した。すなわち、多くの受容体リガンドにおいて作動薬は拮抗薬と比較してスリムな構造を有しており、拮抗薬はリガンド結合後の受容体の構造変化を阻害するような脂溶性部分 (アクセサリー部位) が付加されていることに着目した。そして、拮抗薬からアクセサリー部位を除去すれば作動薬が得られると考え、nor-BNI (**7**) の構造をスリム化し、モルヒナン骨格の6位から6炭素長程度の適切な側鎖を伸ばすという薬物設計に到達した (図6)。

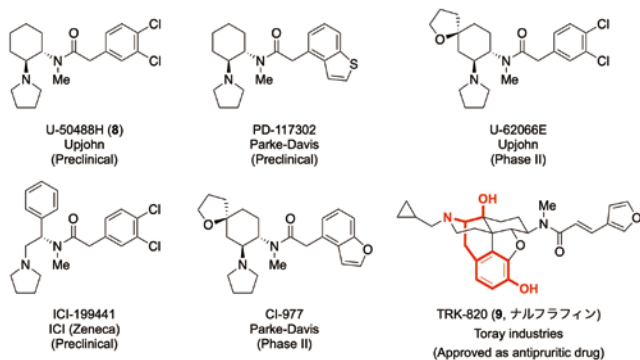


図5 U-50488H (**8**) とその誘導体の一例、および我々が開発した独自のKOR作動薬TRK-850 (**9**, ナルブラフィン) の構造。構造中赤線はチロシン構造単位。

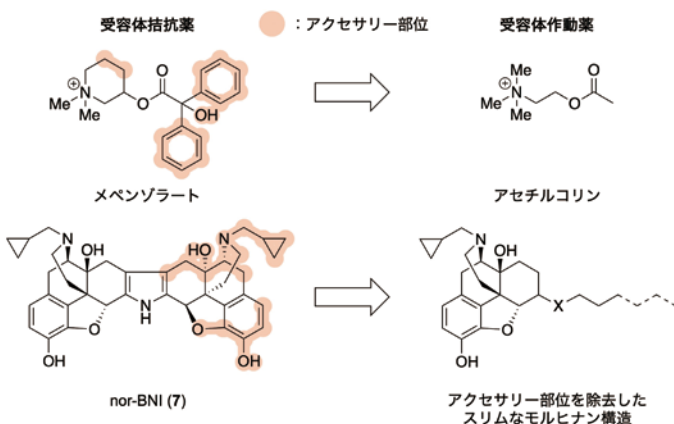


図6 受容体拮抗薬と作動薬の構造比較

#### 4.1. KOR作動薬の構造最適化

実際の合成において、まずは、ナルトレキソン (**5**) を母核とし、エーテル結合やアミノ結合を介して6炭素長分の側鎖を結合させた化合物を合成した。これらの化合物の鎮痛効果をもとに、ス

クリーニング (酢酸ライジング試験: 酢酸を腹部に注射し、痛みにより腹部を振る行動を観察) を行った結果を図7に示す。この結果、エーテル化合物に鎮痛作用が認められ、我々の基本設計が有用であることが確認できた。これに対し、アミノ化合物では活性が極端に低下したが、この結果は、その極性の高さのため血液脳関門の通過が困難になったことに起因していると考えた。そこで分子全体の極性を低下させるため、アミドさらにはメチルアミド体を合成して活性試験を行ったところ、飛躍的な活性増強が認められた。そして、不飽和結合の導入によって側鎖の立体配座を規制し、拮抗薬に戻らない程度の脂溶性置換基 (末端アリール基) の導入によって持続性を含めた薬効改善を達成した。さらに副作用や毒性、薬物動態を総合した薬物プロファイルの最適化を経てTRK-820 (**9**, ナルブラフィン) に到達することができた<sup>12)</sup>。

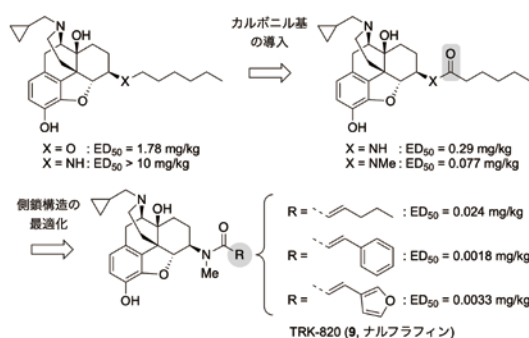


図7 各種モルヒナン誘導体のマウス酢酸ライジング試験結果

#### 4.2. ナルブラフィン塩酸塩の薬理学的特徴

##### 4.2.1. KOR選択性

ナルブラフィン塩酸塩 (**9**·HCl) は、モルモット回腸 (GPI) 及び、マウス輸精管 (MVD) の電気刺激による収縮を用量依存的に抑制し、そのIC<sub>50</sub>値はそれぞれ0.0048 nM、0.036 nMであった。さらにその作用はMOR拮抗薬ナルトレキソン (**5**)、DOR拮抗薬NTI (**6**) ではほとんど拮抗されず、KOR受容体拮抗薬nor-BNI (**7**) で拮抗されたことから、KORに選択性の高い作動薬である<sup>12,13)</sup>。

##### 4.2.2. 鎮痛作用

ナルブラフィン塩酸塩 (**9**·HCl) の皮下投与は、ホットプレート試験 (51 °Cのプレート上に覚醒動物を置き、疼痛関連行動を観察) において0.13 µg/kg、テールフリック試験 (熱を尾に注射して痛みで尾を振る行動を観察) では0.062 µg/kg、テールプレッシャー試験 (圧力刺激を尾に加えた時の疼痛関連行動を観察) では0.009 µg/kg、酢酸ライジング試験では0.003 µg/kgのED<sub>50</sub>値で鎮痛作用を示した。酢酸ライジング試験での**9**·HClの鎮痛効果 (ED<sub>50</sub>値) は、皮下投与ではモルヒネ (**1**) の180倍、U-50488H (**8**) の350倍、経口投与では**1**の190倍、**8**の800倍であった<sup>14)</sup>。

### 4.2.3.条件付け場所選好試験

モルヒネ (**1**) は薬物依存性を、U-50488H型のKOR作動薬は薬物嫌悪性を示すことが知られ、臨床の場におけるこれらの化合物の使用を制限する結果となっている。そこで、ナルフラフィン塩酸塩 (**9**・HCl) の依存性、嫌悪性の検討するために、ラットを用いて条件付け場所選好 (CPP) 試験を行った。その結果、**9**・HClのCPPスコアは鎮痛作用の薬効用量を含む3-300 μg/kgの用量範囲で対照群のばらつきの範囲内にあり、依存性 (選好性) も嫌悪性も示さないことが明らかになった<sup>15)</sup>。同時に行った対照試験で、U-50488H (**8**) は有意な嫌悪性を、モルヒネ (**1**) は有意な依存性を示した。この結果は、**9**・HClが依存性も嫌悪性も示さない初めてのKOR作動薬であることを示している。なお、**9**・HClはサルにおける試験でも依存性を示さないことが確認されている<sup>16)</sup>。

### 4.2.4.術後疼痛治療薬としての開発

このようにして見いだしたナルフラフィン塩酸塩 (**9**・HCl) の最初の臨床開発は術後疼痛を適用に行い、薬効確認の臨床第2相試験に入った。この段階では、確かに用量を上げていくとモルヒネ (**1**) と同等と言って良い鎮痛作用が認められたが、同時に鎮静作用が強くなり、安全域が狭すぎて鎮痛薬として実用には耐えないとの結論となった。

### 4.2.5.難治性そう痒症治療薬としての展開

以上のように、ナルフラフィン塩酸塩 (**9**・HCl) の術後疼痛用薬としての開発は中断した。しかし、① モルヒネ等のMOR作動薬の副作用として強いそう痒が引き起こされる場合があることと、② ナルフラフィン塩酸塩の治験においてはそう痒を訴える患者が無かったこと、また ③ 薬理的には薬物依存性と薬物嫌悪性のようにMOR作動薬とKOR作動薬は相反する作用を示すケースが多いことから、**9**・HClを止痒薬として適用することを思いついた。そこで、**9**・HClの止痒効果を評価した結果、抗ヒスタミン薬で効果の低いそう痒モデルでも有効性を示すことがわかった<sup>17)</sup>。我々はこれらの研究結果に基づき、腎透析患者の難治性そう痒症に適用を絞り臨床開発をすることにした。

臨床試験の結果、**9**・HClの2.5 μg/日、5 μg/日投与群はプラセボ投与群に比べ有意な止痒効果が得られた。また、1年間の長期安全試験で蓄積性、依存性、薬物耐性が見られず、安全で有効な薬物であることが示された。この結果により**9**・HClは2009年3月、「レミッチ®カプセル2.5 μg」として製造販売承認許可を得ることができた (図8)。



図8 経口そう痒症改善剤「レミッチ®カプセル2.5 μg」

の誘導体と、我々が開発したTAN-67 (**11**)<sup>18)</sup>、KNT-127 (**12**)<sup>19)</sup>の誘導体の2つに大きく分類されるが、当初ほとんどのグループはSNC-80の誘導体を研究した。しかし、この化合物群は鎮痛活性が弱い上に、痙攣やカタレプシーといった副作用が分離できず、臨床試験からいずれも撤退している。一方、TAN-67、KNT-127の誘導体はこれらの副作用を示すことはなく、現在は、抗鬱・抗不安作用を適用として開発を進めている。本章ではこれらDOR作動薬の研究開発について解説する。

上述したように、我々はオピオイドから世界で初めて依存性・嫌悪性ともに分離したKOR作動薬ナルフラフィン塩酸塩 (**9**・HCl) を難治性そう痒症の治療薬として市場に出すことができた。そこで次の目標は、オピオイドの3つの受容体タイプの中で残されたDOR作動薬の研究開発である。我々は当時、世界に先駆けて非ペプチド性のDOR作動薬TAN-67 (**11**) をすでに発表していた。以下にその設計について述べる。

### 5.1.TAN-67の設計・合成<sup>18)</sup>

TAN-67 (**11**) の設計にも、KOR作動薬設計の際に利用した拮抗薬のアクセサリー部位を除去するという手段を用いた。すなわち、DOR拮抗薬であるNTI (**6**) のアクセサリー部位の見当をつけ、それを除去することでDOR作動薬を設計することとした。図9aに示すように、NTI (**6**) がDORに結合する際に受容体の構造変化が生じないのは、4,5-エポキシ環と10位メチレン鎖が、受容体が接近する場合に立体反発を与え、その接近を阻害しているためと考えた。アクセサリー部位は4,5-エポキシ環と10位メチレン鎖であると仮定したわけである。この仮定に従って、2つのアクセサリー部位を除いたTAN-57 (**13**) を合成したが (図9b)、期待に反してこの化合物は全く作動活性を示さなかった。そこで、インドールのベンゼン環上に置換基を導入してその活性の変化をしてみることにした。その結果、種々の置換基を導入した化合物の中で7'位にフッ素を導入した化合物**14**のみが弱ながらも作動活性を示した。他のハロゲンや他の置換基 (Me、OMe、NMe<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>) でも作動活性は見られず、フッ素に関しても7'位以外の位置への導入では全く作動活性は発現しなかった。その原因解明のため、以下のような仮説を立てた。すなわち、ハロゲンの中で唯一フッ素のみが水素結合できる原子で、それ

が7'位に存在するときのみ図9cのように受容体と水素結合が可能になるというものである。活性が弱い理由は、フッ素原子が受容体の入り口付近に存在し、その構造変化を十分に引き起こせないためと考えた。この仮説に基づき、入り口からさらに内側で水素結合が可能な分子を考え、インドールからキノリン誘導体に設計を変換した。また、17位窒素置換基を種々変換し、最終的にN-Me基を有するTAN-67 (**11**) に到達した (図9d)。

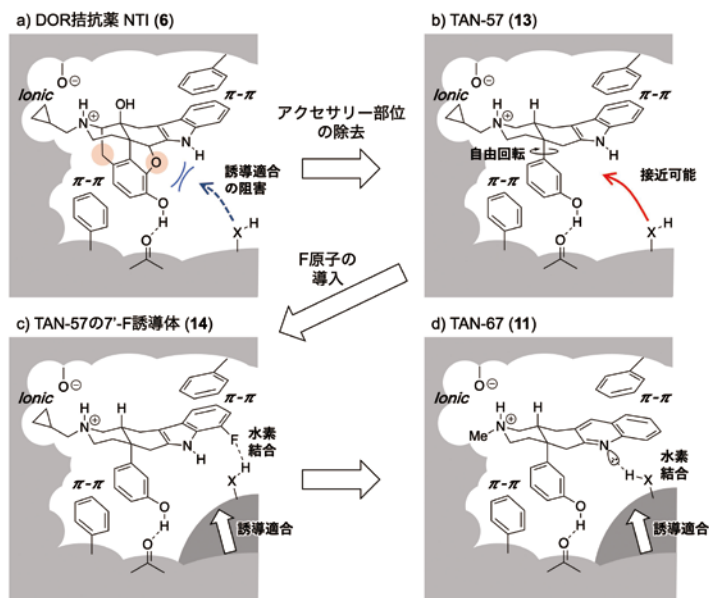


図9 NTI (**6**) からTAN-67 (**11**) への誘導

当時、TAN-67 (**11**) は世界初の非ペプチド性のDOR作動薬として注目され、世界中の研究者と共同研究を行った。その中の一人であるYamamuraは、**11**のDOR選択性はMOR選択性の2,070倍、KOR選択性の1,600倍であると報告した<sup>20)</sup>。また、**11**及びその誘導体の作動活性も当時知られていたDORペプチドDPDPEと同等の活性 ( $IC_{50} = 4.40-50.0$  nM) を示し、DOR拮抗薬のNTI (**6**) で強く拮抗された ( $K_e = 0.12-0.22$  nM,  $*K_e$ : [拮抗薬の濃度/ $IC_{50}$ 値]<sup>1)</sup>)。しかし、この化合物は酢酸ライジン試験では鎮痛活性を示した一方 ( $ED_{50} = 30$  mg/kg)、期待に反してテールフリック試験では全く活性を示さなかった。また、この当時我々はKOR作動薬の開発に注力していたため、DOR作動薬については10年以上も手つかずの状況が続いた。その間、世界中の製薬会社がDOR作動薬の研究を行っていたが、開発が進んだほとんどの化合物はNIHの開発したSNC-80 (**10**) の誘導体であった (図10)。しかし、この誘導体は活性が不十分であることに加えて、重篤な副作用である痙攣、カタレプシーが発現するという共通の性質を有しており、臨床試験にあがった化合物もあったが、未だDOR作動薬は世に出ていない。このような状況の中、我々は再びDOR作動薬の開発研究を開始した。

### 5.2.KNT-127の設計・合成 (アクセサリ部位の再検討)<sup>19)</sup>

TAN-67 (**11**) の研究の際にはNTI (**6**) やそのキノリン誘導体 (例えば化合物**15**) の4,5-エポキシ環と10位メチレン鎖の両

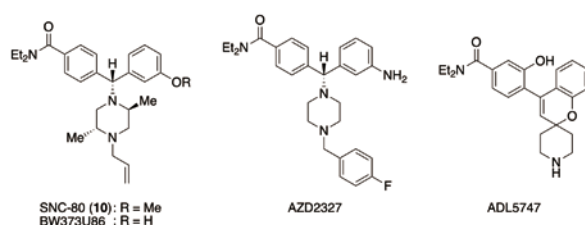


図10. 代表的なSNC-80 (**10**) 誘導体の構造

方をアクセサリ部位と仮定した。このアクセサリ部位が分子の立体配座を固定しているため、受容体との相互作用が困難になっていると考えた。しかし、4,5-エポキシ環のみを除去した構造 (モルヒナン骨格) の分子模型を検討中に、10位メチレン鎖が存在するSN-28 (**16**) でもフェノール環は受容体が接近できる位置まで十分回転可能であることに気がついた (図11)。

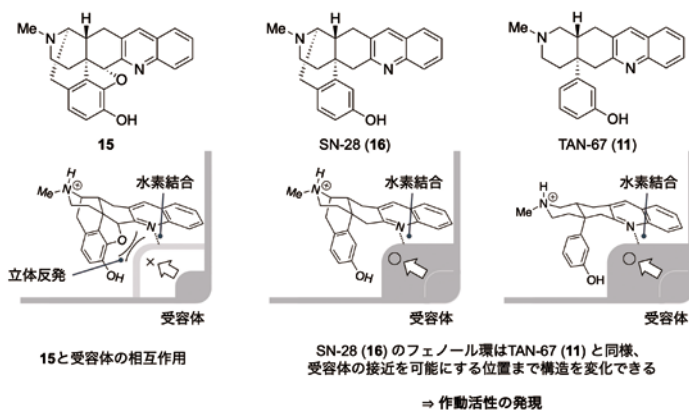


図11. TAN-67 (**11**), **15**およびSN-28 (**16**) の立体配座と受容体相互作用

このように**16**のフェノール環がある程度回転可能であれば10位メチレン鎖はアクセサリ部位ではないことになる。この考えを確認するために、分子動力学配座解析プログラムCAMDAS (Conformational Analyzer with Molecular Dynamics And Sampling)<sup>21)</sup> による計算を行った結果、4,5-エポキシ環のある化合物**15**とは異なり、モルヒナン誘導体**16**は**11**とほぼ同じ配座を取ることが確認できた (図12)<sup>21)</sup>。

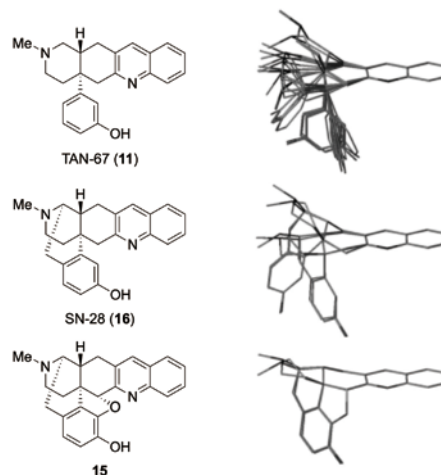


図12 CAMDASによるTAN-67 (**11**), **15**およびSN-28 (**16**) の配座解析

この結果を基に、4,5-エポキシ環のみ除去したキノリン誘導体、すなわち、モルヒナンのキノリン誘導体を合成して活性を検討したところ非常に強い作動活性が確認できた。これらの誘導体のほとんどが $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ アッセイで強い作動活性を示し、中でも先のSN-28 (**16**)<sup>22)</sup>はTAN-67 (**11**;  $\text{ED}_{50} = 0.7 \text{ nM}$ ) の約15倍の活性 ( $\text{ED}_{50} = 0.047 \text{ nM}$ ) であった。

このように期待通りの活性が得られたので、次に酢酸ライジング試験による鎮痛効果を検討した。しかし、*in vitro*での強い活性にもかかわらず、**16**は皮下投与では全く鎮痛作用を示さなかった。この理由として**16**の血液脳関門の透過性が不十分であることが考えられたため、次に髄腔内投与による鎮痛作用の確認を行った。その結果、驚いたことに**16**は**11**の100倍の用量依存的な鎮痛活性を示すことがわかった ( $\text{ED}_{50} = 0.095 \text{ nmol/mouse}$ )。この事実は、**16**の極性が高く、血液脳関門の透過が困難であることを支持している。そこで、極性を低下させるため、14位に水酸基を導入することを考案した。14位の水酸基は17位窒素と水素結合をする位置にあり、14位水酸基の無い化合物よりも極性が低いことが知られていたからである<sup>23)</sup> (図13)。

SN-28 (**16**) は鎮痛作用を髄腔内投与では示すが、皮下投与では示さない。

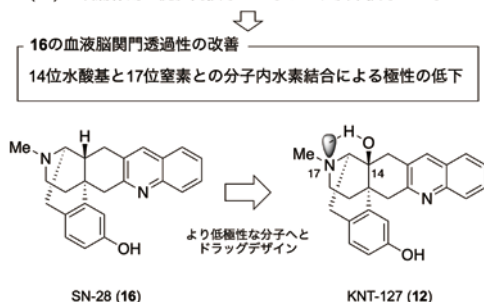


図13 SN-28 (**16**) からKNT-127 (**12**) のドラッグデザイン

この考えに基づき、**16**の14位に水酸基を導入したKNT-127 (**12**) を合成し、その皮下投与での鎮痛作用を酢酸ライジング試験により確認したところ期待通りに低用量で非常に強い鎮痛作用を示した ( $\text{ED}_{50} = 1.21 \text{ mg/kg}$ )。この活性は今までに報告されたDOR作動薬の中で最も強い値である (SNC-80 (**10**) の50倍、TAN-67 (**11**) の30倍)<sup>19)</sup>。

### 5.3. SN-28及びKNT-127の活性向上の機序

我々はNTI (**6**) の10位メチレン鎖がアクセサリ部位ではないと仮定してSN-28 (**16**) とKNT-127 (**12**) 誘導体を設計・合成し、活性がTAN-67 (**11**) の30倍に向上した化合物を得ることができたため、ここではその理由を考察したい。

図14に示すように、SN-28 (**16**) は10位メチレン鎖によりフェノール環の回転がある程度制限されている。その結果、フェノール性水酸基が受容体との水素結合に適切な位置に存在している確率が高く、受容体結合が強くなっている。一方、10位メチレン鎖の無いTAN-67 (**11**) ではフェノール性水酸基は自由に回転

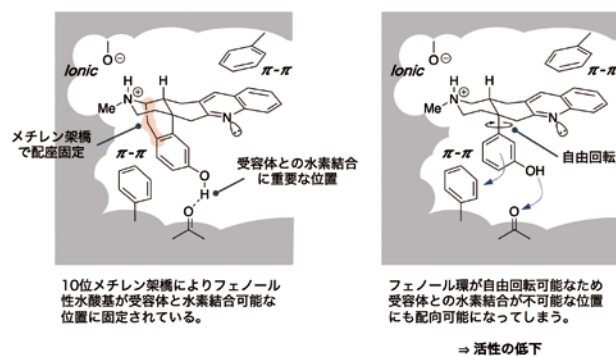


図14 SN-28 (**16**) とTAN-67 (**11**) の受容体結合予想図

できるため、受容体との水素結合に不利となっていることが結合能の低下に繋がっていると考えられる。KNT-127 (**12**) についても、導入された14位水酸基はフェノール環の回転にほとんど影響を与えないため、SN-28 (**16**) と同様に高い活性を保持できていると考えている。

なお、KNT-127 (**12**) の薬理作用は東京理科大学薬学部の斎藤顕宜教授により詳細な研究が展開され、現在、抗鬱・抗不安作用が主な適応症として考えられている<sup>24)</sup>。この詳細な研究結果については本誌の四番目の総説に解説される。

## おわりに

06

有史以来の懸案であった『オピオイドから依存性を分離する』という多くの試みの中で、まずKOR作動薬に依存性が無いことが明らかとなり、世界中でその鎮痛薬としての開発競争が行われた。ところが、アップジョン社のU-50488H (**8**) をはじめとする誘導体は薬物嫌悪性といった深刻な副作用のために医薬品としての開発は困難を極めた。そのような状況の下、我々は**8**とは全く構造の異なるKOR作動薬TRK-820 (**9**) を設計・合成することにより、依存性と嫌悪性の双方を分離した初めてのKOR作動薬 ナルフラフィン塩酸塩 (**9**・HCl) を開発し、難治性そう痒症の治療薬として上市することに成功した。鎮痛薬ではなく止痒薬としてではあるが、依存性が分離されたオピオイド薬物を世界で初めて世に出すことができたことは、オピオイドの依存性分離の歴史上大変意義深いことであると自負している。なお、U-50488H型誘導体はいまだに止痒薬としても上市されていない。

また、DOR作動薬の研究では、現在知られている非ペプチド性のDOR作動薬の中で最も活性が強く、全身投与可能なKNT-127 (**12**) を見いだした。特筆すべきは、他社が先行して開発を進めていたSNC-80 (**10**) の誘導体は、活性が弱い上にほとんどの化合物で痙攣やカタレプシーが発現し、臨床試験が中止されている。しかし、**12**に代表されるキノリン系モルヒナン誘導体は、そのような副作用は鎮痛用量の100倍でも発現していない<sup>24)</sup>。今後はさらに活性と選択性の向上を目指し、DORの真の薬理作用を解明する予定である。現在までのデータではDORは鎮痛作

用ばかりでなく抗鬱・抗不安作用、抗頻尿作用、神経細胞保護作用等が報告されているが、全身投与において低用量で有効な作用薬が報告されていなかったため、上記主作用、副作用の確認が不十分である。このような背景の下、企業ではなく大学の研究室から**12**のようなリード化合物が得られたことは、大学発の創薬研究としても非常に有意義な結果であるといえる。

また、ナルフラフィン (**9**) は止痒作用発現の用量では鎮静作用が分離しているが人における鎮痛作用の用量では重篤な鎮静作用が発現し、鎮痛薬としての適用ができなかった。しかし、その後の我々の長年の努力の結果、鎮静作用、嫌悪作用が酢酸ライジングによる鎮痛用量の約1,000倍分離した新たなKOR作用薬 YNT-1612を開発した。その薬理作用の詳細は本誌の南雲博士による総説で解説する。

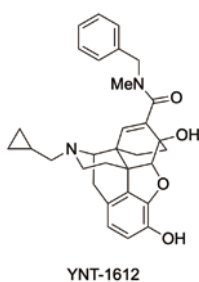


図15 新規KOR作用薬YNT-1612の構造式

さらに、**9**が他社のKOR作用薬と異なり嫌悪性が分離した機序についてはオレキシン1受容体 (OX<sub>1</sub>R) が関与していることを見いだした<sup>25)</sup>。U-50488Hに代表される他社のKOR作用薬はOX<sub>1</sub>Rには親和性を示さなかった。この発見を契機にオピオイド受容体とOX<sub>1</sub>Rの関係について詳細に研究を行った結果については本誌の齊藤毅博士の総説で解説する。

参考文献

- 1) A. F. Casy, R. T. Parfitt, "Opioid analgesics: Chemistry and Receptors", (Plenum Press, NEW York, 1986).
- 2) M. Gates, G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* **78**(7), 1380-1393(1956).
- 3) オピオイドローテーションとは慢性疼痛に用いられるオピオイド鎮痛薬の使用において、副作用の改善や鎮痛効果の増強を目的として他のオピオイドに切り替えることを言う。
- 4) (a) C. B. Pert, S. H. Snyder, *Science* **179**(4077), 1011-1014 (1973). (b) E. J. Simon, J. M. Hiller, I. Edelman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **70**(7), 1947-1949 (1973). (c) L. Terenius, *Acta Pharmacol. Toxicol.* **32**(3-4), 317-320 (1973).
- 5) J. Hughes, T. W. Smith, H. W. Kosterlitz, L. A. Fothergill, B. A. Morgan, H. R. Morris, *Nature* **258**(5536), 577-579 (1975).
- 6) A. E. Takemori, D. L. Larson, P. S. Portoghese, *Eur. J. Pharmacol.* **70**(4), 445-451 (1981).
- 7) (a) A. W. Lipkowski, S. W. Tam, P. S. Portoghese, *J. Med. Chem.* **29**(7), 1222-1225 (1986). (b) P. S. Portoghese, M. Sultana, H. Nagase, A. E. Takemori, *J. Med. Chem.* **31**(2), 281-282 (1988).
- 8) P. S. Portoghese, M. Sultana, A. E. Takemori, *Eur. J. Pharmacol.* **146**(1), 185-186(1988).
- 9) (a) P. S. Portoghese, A. W. Lipkowski, A. E. Takemori, *Life Sci.* **40**(13), 1287-1292 (1987). (b) A. E. Takemori, B. Y. Ho, J. S. Naeseth, P. S. Portoghese, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **246**(1), 255-258 (1988). (c) A. W. Lipkowski, H. Nagase, P. S. Portoghese,

- Tetrahedron Lett.* **27**(36), 4257-4260 (1986).
- 10) R. A. Lahti, P. F. VonVoigtlander, C. Barsuhn, *Life Sci.* **31**(20-21), 2257-2260 (1982).
- 11) S. N. Calderon, R. B. Rothman, F. Porreca, J. L. Flippen-Anderson, R. W. McNutt, H. Xu, L. E. Smith, E. J. Bilsky, P. Davis, K. C. Rice, *J. Med. Chem.* **37**(14), 2125-2128 (1994).
- 12) (a) H. Nagase, J. Hayakawa, K. Kawamura, K. Kawai, Y. Takezawa, H. Matsuura, C. Tajima, T. Endo, *Chem. Pharm. Bull.* **46**(2), 366-369 (1998). (b) K. Kawai, J. Hayakawa, T. Miyamoto, Y. Imamura, S. Yamane, H. Wakita, H. Fujii, K. Kawamura, H. Matsuura, N. Izumimoto, R. Kobayashi, T. Endo, H. Nagase, *Bioorg. Med. Chem.* **16**(20), 9188-9201 (2008). (c) T. Seki, S. Awamura, C. Kimura, S. Ide, K. Sakano, M. Minami, H. Nagase, M. Satoh, *Eur. J. Pharmacol.* **376**(1-2), 159-167 (1999).
- 13) Y. Wang, K. Tang, S. Inan, D. Siebert, U. Holzgrabe, D. Y. W. Lee, P. Huang, J.-G. Li, A. Cowan, L.-Y. Liu-Chen, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **312**(1), 220-230(2005).
- 14) T. Endoh, H. Matsuura, A. Tajima, N. Izumimoto, C. Tajima, T. Suzuki, A. Saitoh, T. Suzuki, M. Narita, L. Tseng, H. Nagase, *Life Sci.* **65**(16), 1685-1694 (1999).
- 15) 鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会, "オピオイドの基礎と臨床", ミクス, 東京, 2000).
- 16) 中尾 薫, 安藤晃裕, 平形美樹人, 安藤直生, 竹下浩一郎, 宮本庸平, 望月英典, *日薬理誌*, **135**(5), 205-214(2010).
- 17) (a) Y. Kuraiishi, T. Nagasawa, K. Hayashi, M. Satoh, *Eur. J. Pharmacol.* **275**(3), 229-233 (1995). (b) 鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会, "鎮痛・オピオイド研究最前線", (エルゼビア・サイエンスミクス, 東京, 2002).
- 18) H. Nagase, K. Kawai, J. Hayakawa, H. Wakita, A. Mizusuna, H. Matsuura, C. Tajima, Y. Takezawa, T. Endoh, *Chem. Pharm. Bull.* **46**(11), 1695-1702 (1998).
- 19) H. Nagase, T. Nemoto, A. Matsubara, M. Saito, N. Yamamoto, Y. Osa, S. Hirayama, M. Nakajima, K. Nakao, H. Mochizuki, H. Fujii, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **20**(21), 6302-6305 (2010).
- 20) R. J. Knapp, R. Landsman, S. Waite, E. Malatynska, E. Varga, W. Haq, V. J. Hruby, W. R. Roeske, H. Nagase, H. I. Yamamura, *Eur. J. Pharmacol.* **291**(2), 129-134 (1995).
- 21) H. Tsujishita, S. Hirono, *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **11**(3), 305-315 (1997).
- 22) H. Nagase, Y. Osa, T. Nemoto, H. Fujii, M. Imai, T. Nakamura, T. Kanemasa, A. Kato, H. Gouda, S. Hirono, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **19**(10), 2792-2795(2009).
- 23) H. Nagase, A. Abe, P. S. Portoghese, *J. Org. Chem.* **54**(17), 4120-4125 (1989).
- 24) A. Saitoh, A. Sugiyama, T. Nemoto, H. Fujii, K. Wada, J. Oka, H. Nagase, M. Yamada, *Behav. Brain Res.* **223**(2), 271-279 (2011).
- 25) Y. Nagumo, K. Katoh, K. Iio, T. Saitoh, N. Kutsumura, N. Yamamoto, Y. Ishikawa, Y. Irukayama-Tomobe, Y. Ogawa, T. Baba, R. Tanimura, M. Yanagisawa, H. Nagase, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **30**(17), 127360, (2020).