

田辺三菱製薬研究本部プロジェクトマネジメント部長 千葉 健治

創薬研究の光と影

—開発の喜び— ◇ 6

「フィンゴリモド塩酸塩」創製への道

フィンゴリモド塩酸塩 (FTY720) は、日本で見出された世界初のスフィンゴシン1-リン酸受容体1型(S1P1受容体) 機能的アンタゴニストであり、中枢



神経系の難治性自己免疫疾患である多発性硬化症 (MS) において高い有効性を示す世界で初めての経口MS治療薬である。

田辺三菱製薬 (旧吉富製薬) では、シクロスポリンなどとは異なる新しい免疫抑制薬の探索を目的として、1980年代後半から京都大学薬学部・藤田哲朗教授および台糖 (現三井製糖) と共同研究を開始した。その過程で、古来中国で秘薬として用いられてきた冬虫夏草の一種でタイワンツクツクボウシに寄生するイサリア・シンクレイリー菌の培養液中に、マウスリンパ球増殖反応を抑制する活性を見出した。

そこで、この菌の培養液 (4.5 L) から生理活性物質の分離精製を行い、シクロスポリンよりも強力なリンパ球増殖抑制活性を有する天然物の単離に成功し、ISP-I と命名した。ISP-I の化学構造を解析したところ、抗真菌作用を持つマイリオシン (別名: サーマザイ

モシジン) と同一物質であった。

ISP-I はラット皮膚移植モデルでは 0.3mg / kg の腹腔内投与で皮膚移植片の生着日数を数日間延長したが、1 mg / kg では動物の死亡が認められ、毒性は予想以上に強力であった。

ISP-I は分子内に連続した3つの不斉炭素を含み、α位に四級炭素を有するアミノ酸であり、多官能基性の複雑な化学構造を有するため、合成の難易度は極めて高く、水への溶解性も著しく低かった。

そこで、免疫抑制作用の増強と毒性の軽減を目的に、ISP-I をリード化合物として構造変換を行った。ISP-I のカルボン酸をアルコールに還元することで四級炭素の不斉をなくした ISP-I-28 では、溶解性が向上したばかりでなく、毒性も軽減され、移植モデルの効果も増強した。

さらに連続する不斉炭素上の残る2つの水酸基をすべて水素に変換し、分子内に不斉炭素のないシンプルな構造の ISP-I-36 を合成したところ、移植モデルの効果もシクロスポリンとほぼ同程度へとさらに向上し、経口投与でも薬効が確認された。

そこで、ISP-I-36 のアルキル鎖の長さを最適化し (ISP-I-55)、さらにベンゼン環をアルキル側鎖に挿入することで、薬効は飛躍的に増強し、最終的には移植モデルでシクロスポリンを上回る強力な効果を示し、かつ ISP-I に比べて毒性の極めて低い FTY720 に到達した。

当初、FTY720 の作用メカニズムは不

薬剤開発通じ「免疫学の進展」にも寄与

明であったが、動物に投与すると血中の循環リンパ球がリンパ節内に閉じ込められることや化学構造がスフィンゴシンと類似していることなどから、標的分子の探索が精力的に行われた。

その結果、FTY720 はスフィンゴシンをリン酸化する酵素によって活性本体であるリン酸化体に変換され、その標的分子は S1P1 受容体であることが明らかにされた。並行して、リンパ球がリンパ節からリンパ液中へ出ていく際に S1P1 受容体は必須の役割を果たすことも判明した。FTY720 のリン酸化体はリンパ球上の S1P1 受容体を細胞表面からなくすることで機能的アンタゴニストとして作用し、リンパ球をリンパ節内に閉じ込めることで免疫抑制作用を示すと考えられる。

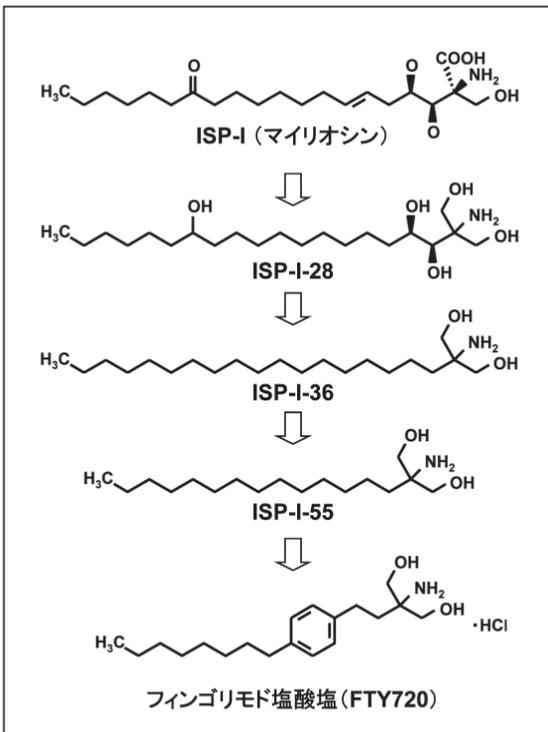
このように FTY720 の発見を糸口にリンパ球の体内循環における S1P1 受容体の重要性が明らかにされ、免疫学の進展に寄与できたことは、研究者として大変うれしく感じる。

MS やその動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) では、Th17 細胞と呼ばれる自己反応性リンパ球が出現し、中枢神経組織に浸潤して炎症を誘発し、ミエリン鞘を破壊することで、麻痺などの神経症状を発症する。マウス EAE に FTY720 を 0.1 mg / kg 以上で経口投与すると、Th17 細胞がリンパ節内に閉じ込められ、強力な治療効果を発揮することが判明した。

このような非臨床薬理試験の成績をもとにして、海外導出先のノバルティスファーマが MS 患者を対象として実施した臨床第三相試験では、FTY720 の 0.5 mg を 1 日 1 回経口投与すると、インターフェロン-β-1a 製剤 (アボネックス、筋注) を上回る高い有効性を示すことが証明された。

国内の MS 患者を対象とした臨床試験でもほぼ同様の成績が得られ、米国、欧州、日本を含む 50 以上の国と地域で、新規経口 MS 治療薬 (商品名: イムセラ/ジレニア) として承認された。

MS で困っている全世界の方々に有効性の高い経口 MS 治療薬を提供できたことは、創薬研究に携わってきた研究者としてこの上ない喜びである。FTY720 の創薬研究の過程では多くの課題や困難を乗り越える必要があったが、セレンディピティを見逃さず、最後まであきらめずに取り組んだことが、独創的な新薬の創出につながったと思われる。



薬のことなら薬事日報ウェブサイト

『薬事日報』に掲載される記事を中心に、医薬業界のニュースサイトとして成長を続けています。読者の約8割が医薬業界に属しており、サイト全体のページビューは月間100万を超え、医薬業界のニュースサイトとしては最大規模に成長しています。医薬業界の情報収集にご活用ください。

「薬学生新聞」もウェブサイト公開中!!

<http://www.yakuji.co.jp>

薬事日報

検索