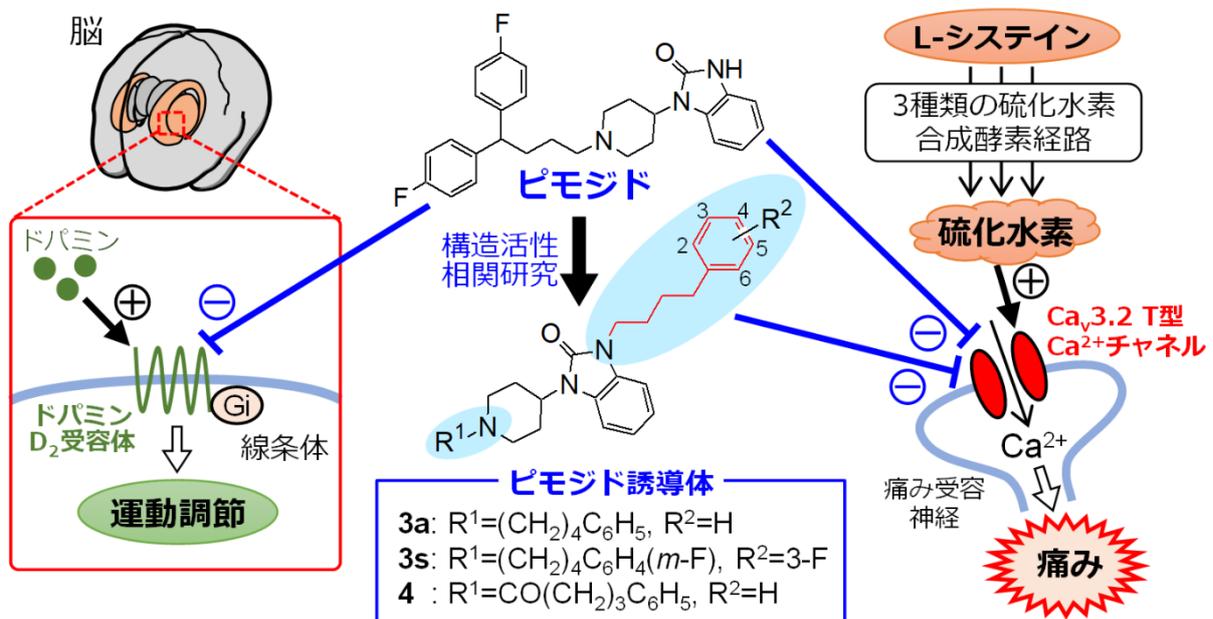


報道関係者各位
 令和4年（2022年）9月13日
 近畿大学
 国立大学法人 富山大学

定型抗精神病薬^{※1}「ピモジド」の化学修飾により 新規難治性疼痛治療薬として極めて有望な化合物の創製に成功

近畿大学薬学部（大阪府東大阪市）病態薬理学研究室教授 川畑篤史、准教授 関口富美子、講師 坪田真帆と、富山大学学術研究部工学系（富山県富山市）生体機能性分子工学研究室教授 豊岡尚樹、助教 岡田卓哉らの共同研究グループは、統合失調症治療に用いられる定型抗精神病薬「ピモジド」に適切な化学修飾を施すことで、痛みの神経伝達に関わるT型カルシウムチャネル^{※2}阻害活性を維持しつつ、運動機能障害などの副作用がない化合物を合成することに成功しました。本研究で見出した化合物は、新たな難治性疼痛治療薬として極めて有望であると期待されます。本研究成果は、令和4年（2022年）8月27日（土）に、医薬品化学分野の権威ある学術誌 "European Journal of Medicinal Chemistry" にオンライン掲載されました。



論文概要図

1. 本件のポイント

- 定型抗精神病薬「ピモジド」に適切な化学修飾を施すことにより、T型カルシウムチャネル阻害活性を損なうことなく、運動機能障害などの副作用がほとんどない新規ピモジド誘導体3a、3sおよび4の合成に成功
- 合成した新規ピモジド誘導体、特に3a、3sおよび4をマウスに投与をすると、運動機能障害を起こさずに疼痛予防効果を発揮することを確認
- 本研究によって得られた新規ピモジド誘導体は、新たな難治性疼痛治療薬として極めて有望

2. 研究の背景

モルヒネなどの麻薬性鎮痛薬でも抑えることができない、難治性の疼痛に有効な治療薬の開発が、医療において求められています。こうした痛みの神経伝達には、さまざまなイオンチャネル^{※3}が関与していることが知られています。近畿大学の研究グループは、先行研究によって、生体内で産生される硫化水素が、カルシウムイオンだけを透過させて細胞を興奮させるT型カルシウムイオンチャネル（以下、T-チャネル）の一つ（Ca_v3.2）の活性を上昇させることで、神経障害性疼痛^{※4}や内臓痛などの難治性疼痛の発症に関係することを明らかにしています（前頁図参照）。

そこで、近畿大学と富山大学の研究グループは、T-チャネルを阻害する鎮痛薬の開発を目指して共同研究を進めてきました。定型抗精神病薬である「ピモジド」は、強力なT-チャネル阻害活性を有しますが、一方で、ドパミンにより活性化されて情報伝達を行うドパミンD₂受容体（D₂R）を遮断する作用もあるため、運動機能障害を引き起こすことが知られています。

3. 本件の内容

本研究では、新たな難治性疼痛治療薬の開発を目的に、ピモジドに対して化学修飾を施すことで、高いT-チャネル阻害活性を維持したまま、運動機能障害を引き起こすD₂R遮断作用を示さない新規T-チャネル阻害薬の創製を試みました。

合成した32種類の新規ピモジド誘導体について検討した結果、ピモジドと同等のT-チャネル阻害活性を有し、なおかつD₂Rをほとんど遮断しない新規ピモジド誘導体3a、3sおよび4を見出しました。これらの新規ピモジド誘導体は、マウスにおいてT-チャネル依存性の体性痛および内臓痛の発症を強力に抑制しましたが、ピモジドにみられるD₂R遮断に起因した運動機能障害を全く引き起こしませんでした。

以上の結果より、本研究で見出された新規ピモジド誘導体3a、3sおよび4は、臨床における難治性疼痛の治療に応用可能な化合物として、極めて有望であると言えます。

4. 論文掲載

掲載誌：European Journal of Medicinal Chemistry（インパクトファクター：7.088）

論文名 : Discovery of pimozide derivatives as novel T-type calcium channel inhibitors with little binding affinity to dopamine D₂ receptors for treatment of somatic and visceral pain.

(T型カルシウムチャネル阻害に基づく体性痛および内臓痛治療への応用を目指したドパミンD₂受容体結合能のない新規ピモジド誘導体の創製)

著者 : 笠波嘉人¹、石川千浩²、木野貴博¹、長南百香³、豊岡尚樹^{2,3*}、高島康宏¹、井場祐里子¹、関口富美子¹、坪田真帆¹、大久保つや子⁴、吉田 繁⁵、川瀬篤史⁶、岡田卓哉^{2,3*}、川畑篤史^{1*} ※責任著者

所属 : 1 近畿大学薬学部病態薬理学研究室、2 富山大学学術研究部工学系、3 富山大学工学部、4 福岡看護大学基礎・基礎看護部門、5 近畿大学理工学部生命科学科、6 近畿大学薬学部生物薬剤学研究室

5. 研究の詳細

全32種の新規ピモジド誘導体を合成した結果、ピモジド (IC₅₀値 0.16 μM) と同等のT-チャネル阻害活性を持ち、D₂Rへの結合親和性がほとんどない新規ピモジド誘導体3a、3sおよび4 (それぞれのT-チャネル阻害活性IC₅₀値 : 0.46 μM、0.09 μM、0.15 μM) を見出し、ピモジドのベンゾイミダゾール骨格にフェニルブチル構造を導入することが、D₂R結合親和性の低下に大きく寄与することを突き止めました (図1)。

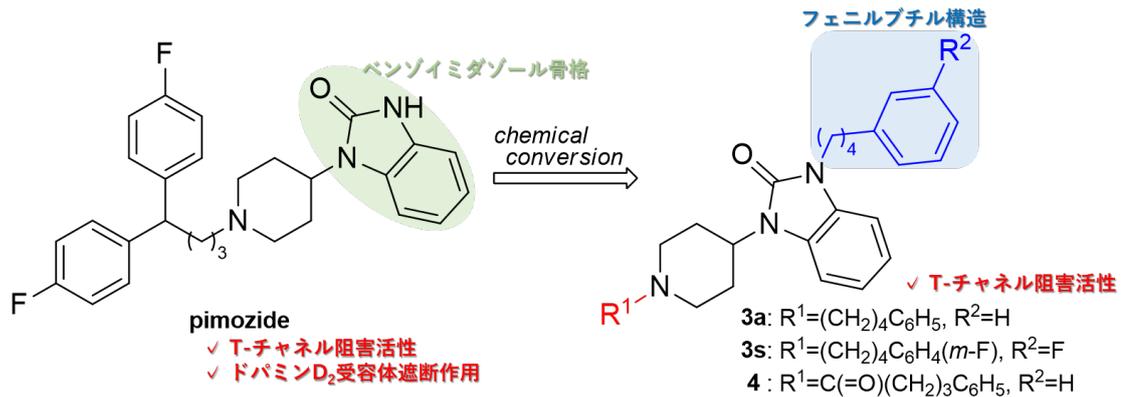


図1 ピモジドの構造変換

特に化合物3aおよび3sは、マウスのCa_v3.2依存性体性疼痛および内臓痛を強力に抑制し、カタレプシー^{※5}や神経筋協調運動障害をはじめとした、D₂R遮断に起因する運動機能障害を引き起こさないことが明らかとなりました (図2、化合物3sの結果)。

以上の結果から、新規合成したピモジド誘導体、特に3a、3sおよび4は、神経障害性疼痛や内臓痛などの難治性疼痛治療や痒みの治療に、極めて有望な候補化合物であると考えられます。

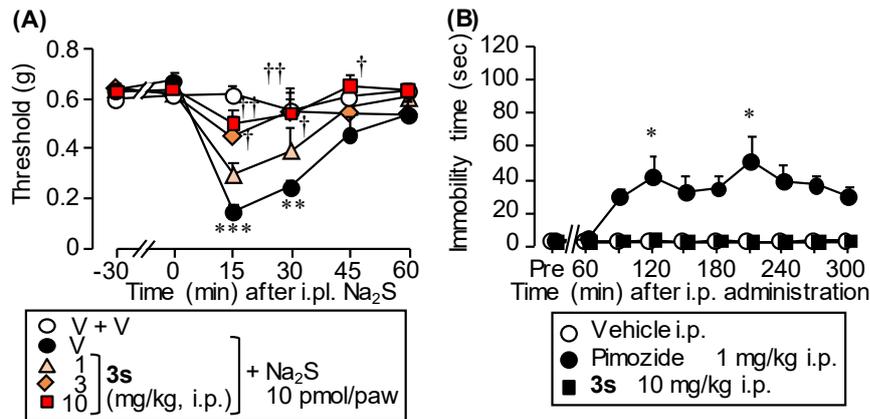


図2 新規ピモジド誘導体**3s**は、(A) Na₂S誘発性アロディニアを抑制し、(B)カタレプシー反応を惹起しなかった。

6. 用語説明

- ※1 定型抗精神病薬：統合失調症の幻覚、幻聴、妄想などに対して、ドパミンD₂受容体遮断作用により改善効果を示す薬物。
- ※2 T型カルシウムチャンネル：細胞膜に存在するカルシウムイオンの出入り口の1つで、膜電位（電圧）が少し上昇するだけで開口し、神経細胞などを興奮させる。
- ※3 イオンチャンネル：主に細胞膜に存在するイオンの出入り口で、特定のイオンのみを濃度勾配に従って細胞の内外に移動させる分子。
- ※4 神経障害性疼痛：末梢から脳まで伝達する神経の間に障害が起こった際に生じる難治性の痛み。
- ※5 カタレプシー：受動的にとらされた無理な姿勢を保ち続け、自分の意思で変えようとしないう状態。パーキンソン病患者や抗精神病薬投与患者で認められる症状の1つ。

7. 本資料の配布先

大阪科学・大学記者クラブ、東大阪市政記者クラブ、文部科学記者会、科学記者会、
富山大学関係報道機関

【本件に関するお問合せ先】

近畿大学広報室 担当：坂本、粕谷

TEL：06-4307-3007 FAX：06-6727-5288 E-mail：koho@kindai.ac.jp

【関連画像の提供】



本件に関する画像を以下サイトでご提供します。

ご自由にお使いください。

<https://goo.gl/66nurK>