

中枢神経系をターゲットした創薬

萬有製薬 薬物動態研究部 武永 敬博

1. はじめに

新薬の探索段階における薬物動態研究では、ヒトでの体内動態がより適切なプロファイルを持つであろう候補品をめざし、化合物の構造修飾を行い至適化がおこなわれる。ここでいう適切なプロファイルとは、臨床での投与イメージに合致し、標的臓器である部位で薬効を発現することである。生体にとって異物である化合物が、目的臓器に到達するまでには、様々なバリアーが存在する。一つには消化管膜であり、さらに肝臓での代謝などの初回通過効果を経て循環血液に到達する。加えて、中枢神経系をターゲット部位とした場合、さらに強力なバリアーをかいくぐる必要がある。すなわち、血液—脳関門である。本講演では、中枢神経系をターゲットとした創薬における取り組みを紹介したい。

2. 血液—脳関門

血液—脳関門の役割を果たしているものとして、脳からの排泄トランスポーターである P-gp(P-glycoprotein)があげられる。P-gp 基質性を評価する方法として、P-gp(マウス、ヒト)を発現させた LLC-PK1 細胞を用いて、探索の早い段階から in vitro での P-gp 基質性 (B→A/A→B ratio:P-gp 発現細胞の 基底膜側から頂端膜側への輸送/頂端膜側から基底膜側への輸送)を測定することにより、スクリーニングを行っている。実際、市販の中枢薬は P-gp の基質性が低く、高い膜透過性の特徴を有していることが報告されている[1]。

表1. 市販の中枢薬と末梢薬の p-gp 基質性

	CNS (48 drugs)	Non-CNS (45 drugs)
Passive Permeability	>150 (nm/s)	2.5 – 674 (nm/s)
P-gp Transport Ratio	0.8 - 2.5	0.8 - 268
Hydrogen-bond Donor	0.67 (0 - 3)	0.96 (0 - 6)
clogP	3.43	2.78

Mahar Doan et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **303**: 1029–1037 (2002)

3. 種差

P-gp の基質性には、種差があることが知られている[2]。創薬の段階では、様々な動物モデルを用いて、化合物の薬効評価が行われる。このとき、中枢薬においては、化合物の薬理活性とともに、脳内移行性の種差に関して総合的に判断する必要がある。たとえば、マウスの P-gp の非常によい基質である化合物は、マウス *in vivo* の薬効が低くでてしまう。しかしながら、その化合物がヒトの基質でなかった場合には、ヒトより有効であることが期待される化合物を見落としてしまう可能性がある。図 1 は、マウス P-gp の基質であるがヒト P-gp の基質では無い化合物の P-gp(mdr1a)を欠損している CF-1 マウス[-/-]と欠損していない CF-1[+/+]における、血漿中薬物濃度に対する受容体占有率を示したものである。このことから、マウスに比べて、ヒトでは10倍低い血漿中濃度で薬効を示す可能性を示唆する。

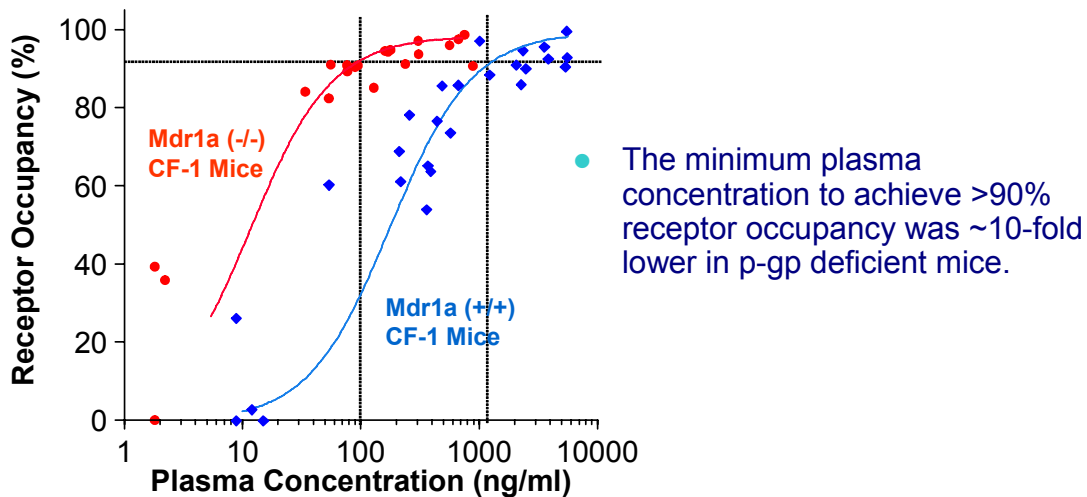


図 1. 血漿中化合物濃度に対する CF-1 マウス[-/-]と CF-1[+/+]における受容体占有率の比較

In vitro での P-gp 基質性と in vivo での基質性 (CF-1 マウス[-/-]に対する CF-1[+/+]の脳内移行性)を比較した場合、良好な相関が得られていることが報告されている[2]。しかしながら、これはある化合物群については当てはまるが、ターゲットや化合物群が異なると相関が薄れるのも事実である。おそらく化合物の物性からくる非特異的結合や脳-血液間の平衡到達時間などによる影響と推測される。あるいは、スクリーニングにおいては1濃度1時点の値で評価していることから、基質濃度などの in vitro 実験条件が化合物ごとにとって至適ではないのかもしれない。In vivo で P-gp が化合物の脳内移行性をどれぐらい制限しているかを定量的に比較するには、in vitro での条件や CF-1 マウス[-/-]に対する欠損していない CF-1[+/+]の脳内移行性について詳細に検討する必要がある。

4. 代謝物の影響

血漿中に未変化体と同程度の活性を示す代謝物がある場合には、更に詳細な解釈が必要である。図2の上側は、血漿中化合物濃度に対する受容体占有率と脳内化合物濃度に対する受容体占有率を比較したものである。血漿中濃度から見た場合、P-gp の基質でなければ 1 nM という通常のマウスにくらべると 100~1000 倍強い薬効が期待出る。しかし、脳内化合物濃度に対する受容体占有率をみると CF-1 マウス[-/-]の脳内に化合物以外の受容体を占有する物質“活性代謝物”があることが示唆された。この活性代謝物の P-gp の基質性を調べたところ、マウスとヒトの基質であった。すなわち、ヒトでは未変化体が主として薬効に期待され、CF-1 マウス[-/-]から算出した、有効血漿中濃度は、過大評価していることが考えられた。この代謝物は CYP3A によって生成することから、ケトコナゾールを併用することにより、代謝物の生成を阻害した状態で受容体占有率を求め、ヒトでの有効血漿中未変化体濃度を算出した(図 3)。その結果、未変化体として 10 nM がヒトで >90% の受容体を占有するのに必要な濃度と推測した。

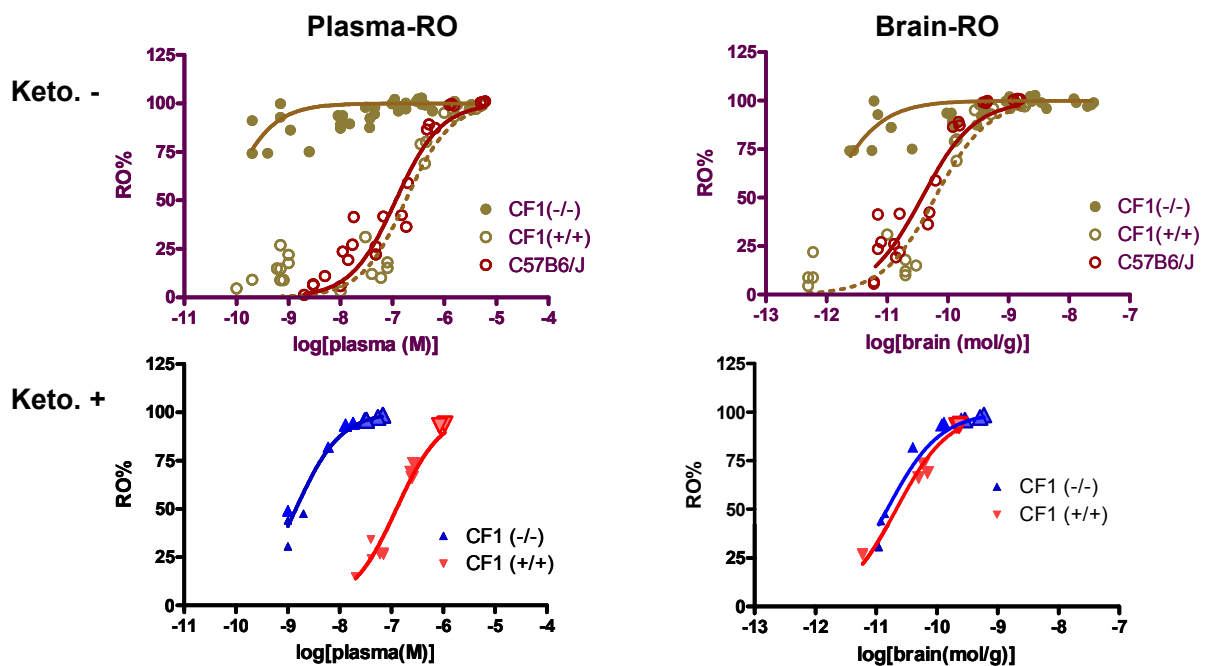


図2. 血漿中および脳内化合物未変化体濃度に対する CF-1 マウス[-/-]と CF-1[+/+]における受容体占有率—活性代謝物の生成をケトコナゾールによって阻害した場合とそうでない場合の比較—

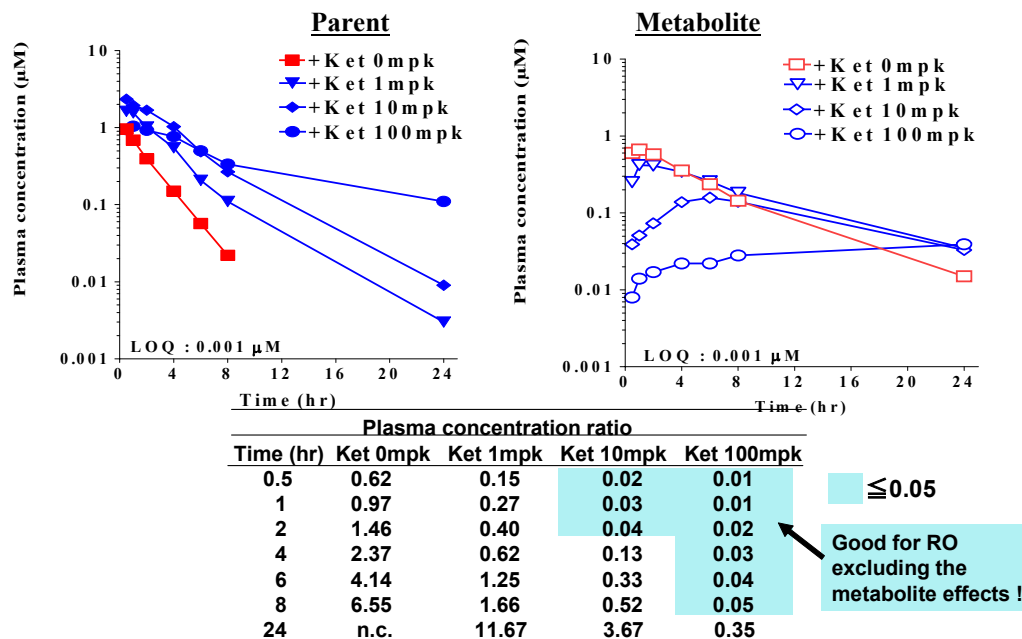


図 3. ケトコナゾール存在および非存在下における血漿中未変化体および代謝物濃度推移

5. PET

実際にヒトで脳にどれくらい移行するか？ヒトの血漿中濃度に対する脳内濃度の比について、ヒトで脳内化合物濃度を直接測定する訳にはいかない。PET (positron emission tomography) は、ヒトでターゲットメカニズム由来の薬理作用を得るためには、どれだけの血漿中濃度が必要かをダイレクトに示唆するものであり、第Ⅱ相臨床試験での用量を決定し、ヒトでの薬効を見極めるために、非常に有用と考えられる。しかし、脳内の受容体密度が極端に少ない場合などには、PET Ligandを開発するのが化合物を作る以上に至難なときがある。そのような場合、短期間の投与で薬効を評価できるような、バイオマーカーの探索が化合物の開発と同時に重要となるであろう。

7. おわりに

以上、中枢神経系をターゲットとした創薬における、探索段階から臨床開発段階での P-gp の評価と受容体占有率をふまえた薬効濃度の評価の有用性を述べた。今後、さまざまなトランスポーターの機能解析が活発に行われることによって、特定の臓器を標的としたより安全で効果の高い新薬に向けての創薬に貴重な方向性をあたえたと考える。

[1] Mahar Doan K.M., Humphreys, J.E., Webster, L.O., Wring, S.A., Shampine, L.J., Serabjit-Singh, C.J., Adkinson, K.K., and Polli, J.W. (2002) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **303**: 1029-1037.

[2] Yamazaki, M., Neway W.E., Ohe, T., Chen, I., Rowe, J.E., Hochman, J.H., Chiba, M., and Lin, J.H. (2001) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **296**, 723-735.