

氏名(本籍)	わた なべ ゆ み (千葉県) 渡 邊 裕 美 (千葉県)		
学位の種類	博 士 (神経科学)		
学位記番号	博 乙 第 2470 号		
学位授与年月日	平成 21 年 12 月 31 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	新規タキキニン NK <sub>1</sub> 受容体拮抗薬 T-2328 の抗嘔吐作用に関する生理薬理学的研究		
主 査	筑波大学教授	医学博士	吉 田 薫
副 査	筑波大学教授	博士 (医学)	一 谷 幸 男
副 査	筑波大学准教授	医学博士	山 本 三 幸
副 査	筑波大学教授	理学博士	照 井 直 人

## 論 文 の 内 容 の 要 旨

### (目的)

タキキニン NK<sub>1</sub> 受容体の内因性リガンドであるサブスタンス P は嘔吐を誘発させ、NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬は臨床試験において抗嘔吐作用を示したことが報告されている。嘔吐は癌化学療法の主要な副作用の一つであり、その治療薬として NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬の有用性が注目されている。本研究では新規 NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬 T-2328 (2-fluoro-4'-methoxy-3'-[[[2S, 3S)-2-phenyl-3-piperidinyl]amino]methyl]-[1,1' -biphenyl]-4-carbonitrile dihydrochloride) の嘔吐治療薬としての有用性を検証する目的で、受容体選択性をはじめとする薬理学的特性を *in vitro* および *in vivo* 実験系を用いて解析するとともに、抗癌剤による誘発嘔吐モデルを用いて抗嘔吐作用について検討した。

### (対象と方法)

NK<sub>1</sub>、NK<sub>2</sub>、NK<sub>3</sub> 受容体に加え、13 種類の受容体およびイオンチャンネルに対する結合試験を実施し、T-2328 の NK<sub>1</sub> 受容体に対する親和性および受容体選択性を検討した。T-2328 の NK<sub>1</sub> 受容体に対する阻害作用は、モルモット摘出回腸縦走筋を用い、NK<sub>1</sub> 受容体作動薬で誘発した収縮に対する抑制作用により評価した。また、スナネズミにおいて NK<sub>1</sub> 受容体作動薬の脳室内投与により誘発される foot tapping を指標とし、これに対する抑制作用を調べることにより、末梢性に投与した T-2328 の脳内移行性を評価した。さらに、フェレットにおいて抗癌剤 (シスプラチン) により誘発される嘔吐に対する抗嘔吐作用を検討し、癌化学療法に伴う嘔吐の標準治療薬である 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬オンダンセトロンとの作用と比較した。

### (結果)

T-2328 は [<sup>3</sup>H] [Sar<sup>9</sup>, Met (O<sub>2</sub>)<sup>11</sup>] substance P の NK<sub>1</sub> 受容体への選択的結合を著明に阻害し、その K<sub>d</sub> 値は変化させずに B<sub>max</sub> を減少させた。本化合物の NK<sub>2</sub>、NK<sub>3</sub> 受容体に対する親和性、タキキニン受容体以外の 13 種類の受容体およびイオンチャンネルに対する親和性は、NK<sub>1</sub> 受容体に対するその 1/1000 以下であった。また T-2328 は NK<sub>1</sub> 受容体作動薬による回腸縦走筋収縮を抑制し、この抑制作用は灌流液で洗浄を繰り返しても消失しなかった。さらにスナネズミにおいて NK<sub>1</sub> 受容体作動薬の脳室内投与により誘発される foot

tapping を、静脈内投与した T-2328 は投与 4 時間後まで完全に抑制し、24 時間後においても抑制する傾向を示した (抑制率 = 24.6%、 $p = 0.07$ )。

T-2328 は、シスプラチンの投与により 24 時間以内に誘発される急性嘔吐のみならず、24 時間後以降に誘発される遅発性嘔吐も抑制した。その抗嘔吐作用は、シスプラチン処置直後の投与で 72 時間後まで認められるものであった。また、遅発性嘔吐が誘発されているシスプラチン処置 40 時間後に投与してもこれを抑制した。遅発性嘔吐試験の終了時 (T-2328 投与の 32 または 72 時間後) に、脳内には検出可能な濃度の T-2328 が存在していた。一方、オンダンセトロンは急性嘔吐を抑制したが、その 10 倍の用量をシスプラチン処置 40 時間後に投与しても遅発性嘔吐を一過性にしか抑制することができなかった。

#### (考察)

受容体結合試験の結果から、T-2328 は  $hNK_1$  受容体に対する高い親和性と選択性を有し、非競合的にこれを阻害することが明らかとなった。また  $NK_1$  受容体作動薬による回腸収縮を抑制し、その作用が洗浄を繰り返しても消失しなかったことから、T-2328 が  $NK_1$  受容体を持続的に阻害することが示された。さらにスナネズミにおいて  $NK_1$  受容体作動薬の脳室内投与により誘発される foot tapping への効果を解析した結果、静脈内に投与した T-2328 が脳内に移行し、脳内  $NK_1$  受容体を持続的に遮断することが示唆された。シスプラチン誘発嘔吐モデルを用いた抗嘔吐作用の検討から、T-2328 が急性嘔吐を抑制すること、オンダンセトロンでは抑制できない遅発性嘔吐をも抑制すること、その抗嘔吐作用は静脈内投与の 72 時間後まで認められる持続的なものであることが示された。試験終了時に脳内に T-2328 が存在していたが、血漿タンパク結合率から算出される脳内フリー体濃度は  $NK_1$  受容体作動薬誘発回腸収縮に対する抑制作用の IC50 値より低値であった。しかしながら T-2328 は  $NK_1$  受容体を持続的に阻害する性質を有していることから、脳内に長時間存在し、脳内濃度が減少した後も  $NK_1$  受容体を持続的に阻害することによって持続的な抗嘔吐作用を発現させている可能性が示唆された。本研究の結果から、新規  $NK_1$  受容体拮抗薬 T-2328 が癌化学療法誘発嘔吐の治療薬となり得ることが示された。

### 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、新規  $NK_1$  受容体拮抗薬 T-2328 の生理薬理学的作用を、種々の実験動物と手法を用いて解析し、高い受容体親和性と選択性を有し、持続的かつ強力な制嘔吐作用を示すことを明らかにしたものである。T-2328 が癌化学療法の主要な副作用である嘔吐の治療薬となり得ることを示した意義は大きく、神経科学研究として高く評価できる。

よって、著者は博士 (神経科学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。