

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2008-189619

(P2008-189619A)

(43) 公開日 平成20年8月21日(2008.8.21)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	4 C 0 8 6
A 6 1 P 11/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/04	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 37/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/04	
審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 6 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2007-27842 (P2007-27842)
 (22) 出願日 平成19年2月7日(2007.2.7)

(71) 出願人 305060567
 国立大学法人富山大学
 富山県富山市五福3190
 (72) 発明者 安東 嗣修
 富山県富山市杉谷2630 富山大学杉谷
 キャンパス内
 (72) 発明者 倉石 泰
 富山県富山市杉谷2630 富山大学杉谷
 キャンパス内
 Fターム(参考) 4C084 AA17 NA14 ZA342 ZA592 ZB082
 ZB132 ZC412
 4C086 AA01 AA02 DA01 MA01 MA04
 NA14 ZA34 ZA59 ZB08 ZB13

(54) 【発明の名称】 プロスタノイドDP1受容体作動物質によるタキキニンNK1受容体の発現抑制

(57) 【要約】

【課題】

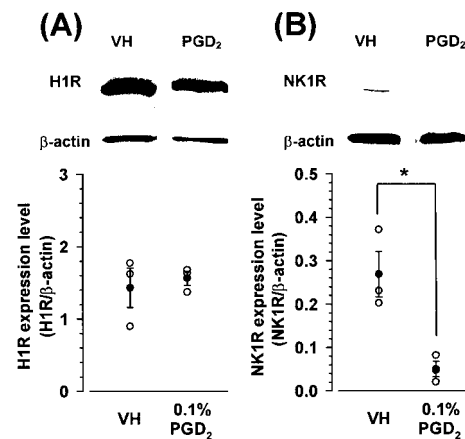
罹患率が年々増加している喘息やアレルギー性鼻炎などの治療薬開発の新ターゲット分子を明らかとし、この新ターゲットの作動物質を有効成分とした薬剤を開発すること。

【解決手段】

プロスタグランジンD2、その誘導体などのプロスタノイドDP1受容体に作用する物質によるタキキニンNK1受容体の発現を抑制方法は、喘息やアレルギー性鼻炎などの治療薬開発に有用な方法であり、プロスタノイドDP1受容体に作用する物質は、鼻腔・気道過敏症に対する治療薬として有用である。

【選択図】

図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

プロスタノイド D P 1 受容体作動物質を使用することを特徴とするタキキニン N K 1 受容体の発現抑制方法

【請求項 2】

プロスタノイド D P 1 受容体作動物質がプロスタグランジン D 2 またはその誘導体である請求項 1 記載のタキキニン N K 1 受容体の発現抑制方法

【請求項 3】

プロスタノイド D P 1 受容体作動物質を有効成分とするタキキニン N K 1 受容体の発現抑制剤。

10

【請求項 4】

プロスタノイド D P 1 受容体作動物質がプロスタグランジン D 2 またはその誘導体である請求項 3 記載のタキキニン N K 1 受容体の発現抑制剤

【請求項 5】

鼻腔・気道過敏症治療薬としてのプロスタノイド D P 1 受容体作動物質の使用。

【請求項 6】

プロスタノイド D P 1 受容体作動物質がプロスタグランジン D 2 またはその誘導体である請求項 5 記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は、タキキニン N K 1 受容体の発現を抑制する方法およびプロスタノイド D P 1 受容体に作用する物質を有効成分と治療薬に関する。

【背景技術】

【0002】

プロスタグランジン D 2 は、アラキドン酸からシクロオキシゲナーゼにより産生されるプロスタノイドの一つであり、睡眠誘発作用、気管支平滑筋収縮作用、粘液分泌促進作用、血小板凝集抑制作用など示す。プロスタグランジン D 2 の受容体として、プロスタノイド D P 1 受容体(D prostanoid receptor 1)と C R T H 2 (chemoattractant receptor homologous molecule expressed on Th2 cells)の 2 種が知られている。また、皮膚炎を自然発症する N C 系マウスを用いた研究からプロスタグランジン D 2 がプロスタノイド D P 1 受容体を介して N C 系マウスの掻痒を抑えることが報告されている(非特許文献 1)。

30

一方、タキキニン N K 1 受容体は、ペプチド性神経伝達物質のタキキニンの一つであるサブスタンス P の受容体である。喘息気道ではタキキニン N K 1 受容体の発現が亢進しており、ステロイド投与により減少すること(非特許文献 2)、免疫調整作用をもつタクロリムスが、培養ケラチノサイトおよび血管内皮細胞においてタキキニン N K 1 受容体の発現を抑制すること(非特許文献 3)などが知られている。

【非特許文献 1】日本薬理学雑誌, 128, 405-410(2006)

【非特許文献 2】J. Mol. Endocrinol., 11, 1-7(1993)

【非特許文献 3】Derma No.101, 15-24(2005)

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

従来、鼻腔・気道過敏症に対する治療薬として、抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬、トロンボキサン合成酵素阻害薬、トロンボキサン受容体拮抗薬、ロイコトリエン B₄ 受容体拮抗薬、抗コリン薬、ステロイド、テオフィリン、アドレナリン受容体刺激薬などが使用されている。

一方で、喘息やアレルギー性鼻炎の治療薬開発のため、新しいターゲット分子の探索研究が行われている。例えば、鼻腔・気道過敏症の発症に、サブスタンス P などの神経ペプチドの関与が報告されているが、その受容体拮抗薬は未だ実用化されていない。

50

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明者らは、痒みの発生機序を解明し、新規鎮痒薬の開発を進める過程で、マウスを用い、種々の起痒物質によって誘発される痒み様反応と慢性皮膚炎による痒み様反応に及ぼすプロスタグランジンD₂の影響を調べた。その結果、プロスタグランジンD₂(0.1%)を塗布した皮膚においてヒスタミンH₁受容体の発現レベルは変化しないが、サブスタンプの受容体であるタキキニンNK₁受容体の発現レベルが減少することを見出した。タキキニンNK₁受容体は、表皮ケラチノサイトに存在し、サブスタンプの刺激により、起痒物質であるロイコトリエンB₄や痒みの増強物質である一酸化窒素を放出して痒みを引き起こしていると考えられ。タキキニンNK₁受容体は表皮以外にも気道などに存在し、例えば、喘息気道ではその発現が亢進する。

本発明は、上記知見を基になされたものであり、プロスタノイドDP₁受容体作動物質によるタキキニンNK₁受容体の発現を抑制方法およびプロスタノイドDP₁受容体作動物質を有効成分とする鼻腔・気道過敏症の治療薬を提供することを目的とする。以下、本発明を詳細に説明する。

【0005】

本発明において、プロスタノイドDP₁受容体作動物質とは、プロスタノイドDP₁受容体に作用するアゴニストまたはアゴニスト様の物質であれば、天然物または合成化合物として特に限定されない。好ましい例として、プロスタグランジンD₂およびプロスタグランジンD₂の誘導体が挙げられる。

プロスタグランジンD₂の誘導体としては、例えば、特開平7-233144、特開2000-273082、特開2001-151749、WO01/19790およびWO01/12596に記載のプロスタグランジン誘導体が挙げられるが、これらの化合物に限定されない。

【0006】

プロスタノイドDP₁受容体作動物質をタキキニンNK₁受容体の発現抑制剤、鼻腔・気道過敏症治療薬として使用するには、全身的または局所的に経口または非経口的に慣用の投与剤型で投与することができる。これらは、例えば、通常の方法により製造することができる錠剤、粉剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、液剤、乳剤、懸濁剤等の形で経口投与することができる。また、エアゾール剤の形で局所適用することができる。静脈内投与の製剤としては、水性または非水性溶液剤、乳剤、懸濁剤、使用直前に注射溶媒に溶解して使用する固形製剤等を用いることができる。また、本発明の化合物は、
、もしくは
-シクロデキストリンまたはメチル化シクロデキストリン等と包接化合物を形成させて製剤化することもできる。更に、その水性または非水性溶液剤、乳剤、懸濁剤等を注射等により投与することができる。投与量は年齢、体重等により異なるが、成人に対し1ng~1mg/日であり、これを1日1回または数回に分けて投与すればよい。

【0007】

プロスタノイドDP₁受容体作動物質を用い、タキキニンNK₁受容体の発現抑制することにより、痛み、不安、パニック、うつ病、精神分裂病、神経痛および薬物依存症を含む各種の脳疾患；関節炎、喘息および乾癬などの炎症性疾患；大腸炎、クローン病および過敏性腸症候群などの胃腸系疾患；鼻炎などアレルギー疾患；アンギーナおよび偏頭痛などの血管性疾患；パーキンソン病、多発性硬化症およびアルツハイマー病などの神経変性疾患；眼疾患の処置または予防を行うことができる。より具体的には、プロスタノイドDP₁受容体作動物質は、例えば、鼻腔・気道過敏症の治療薬として有用である。

【発明の効果】

【0008】

本発明は、その罹患率が年々増加している喘息やアレルギー性鼻炎などの治療薬開発の新ターゲット分子を明らかとし、この新ターゲットの作動物質を有効成分とした薬剤により、従来の治療方法に比して高い効果が期待できる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

10

20

30

40

50

実施例 1

[I C R マウスの皮膚におけるヒスタミン H 1 受容体 (H 1 R) およびタキキニン N K 1 受容体 (N K 1 R) 発現量に対するプロスタグランジン D 2 (P G D ₂) の効果]

P G D ₂ を 100% エタノールに溶解 (0.1%, V/W) し、 200 μ L を I C R マウスの吻側背部に塗布した。対照は 100% エタノールのみ塗布した。 30 分後に、溶媒及び P G D ₂ 処置した I C R マウスを麻酔下で、生理食塩水を用いて脱血した後、吻側背部の皮膚を採取した。採取した皮膚は液体窒素で凍結し、実験に用いるまで -80 で保存した。採取した皮膚に lysis buffer (137mM NaCl、 20mM Tris-HCl; pH7.5、 1% NP-40、 10% glycerol、 1 mM PMSF、 10 μ g/mL aprotinin、 1 μ g/mL leupeptin) を 1mL ずつ加え、ホモジナイズした後、 1500 rpm で 5 分間遠心し、上清を採取した。上清中のタンパクが 2.5 μ g/ μ L になるように滅菌水で希釈し、 0.3125 M Tris-HCl buffer (pH 6.8; 8.3% SDS、 25% glycerol、 25% mercaptoethanol、 0.01% bromophenol blue) をサンプルの 1/5 量加え、加熱 (100 , 5 分) 後、氷浴にて急冷した。調製したサンプルを S D S - P A G E (200V) でタンパク分離した。 S D S - P A G E 終了後、ゲルから P V D F (Polyvinylidene difluoride) 膜に転写した (200mA、 70 分) した。転写終了後、 5% スキムミルクを含む T B S - T (0.1% Tween20、 0.1M NaCl、 0.01M Tris-HCl) 溶液で 60 分間ブロッキング処理した。その後適当な濃度の一次抗体 [rabbit anti-histamine H1 receptor polyclonal IgG (1:200; Santa Cruz Biotechnology、 goat anti-NK1R polyclonal IgG (1:1000; Santa Cruz Biotechnology、 mouse anti-actin IgG (1:5000; Sigma)] を反応 (4 , 一昼夜) させた。一次抗体反応終了後、 P V D F 膜を T B S - T 溶液で 10 分間洗浄し、二次抗体 [H 1 R 用 ; ECLTM anti-rabbit IgG、 Horseradish Peroxidase (HRP) linked whole antibody from donkey (1:2500; GE Healthcare UK)、 N K 1 R 用 ; donkey anti-goat IgG-HRP (1:20000; Santa Cruz Biotechnology)、 -actin 用 ; ECLTM anti-mouse IgG、 HRP linked whole antibody from sheep (1:20000; GE Healthcare UK)] を室温で 60 分間反応させた。その後 T B S - T 溶液で洗浄 (15 分 \times 3 回) し、検出試薬 (ECL 溶液、 Amersham) を 1 分間反応させてパーオキシダーゼとの化学発光を惹起した。その発光を X 線フィルムに感光させることで、 H 1 R、 N K 1 R および -actin のバンドを検出した。バンド強度は画像解析処理ソフトウェア Scion Image によって定量化した。

H 1 R および N K 1 R の発現量をウェスタンブロット解析した結果を図 1 に示した。

P G D ₂ で処置した群では溶媒塗布群と比較して、ヒスタミン H 1 受容体の発現量にはほぼ変化がなかった (図 1 A) が、タキキニン N K 1 受容体の発現量は有意に減少した (図 1 B) 。

【産業上の利用可能性】

【 0 0 1 0 】

本発明のプロスタノイド D P 1 受容体に作用する物質によるタキキニン N K 1 受容体の発現を抑制方法は、罹患率が年々増加している喘息やアレルギー性鼻炎などの治療薬開発に有用な方法であり、プロスタノイド D P 1 受容体に作用する物質は、鼻腔・気道過敏症に対する治療薬として有用である。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 1 】

【図 1】ヒスタミン H 1 受容体 (H 1 R) とタキキニン N K 1 受容体 (N K 1 R) に係わるウェスタンブロット解析の図である。図中の P G D ₂ はプロスタグランジン D 2 を、 V H は溶媒 (100% エタノール) を示している。 * は、 V H 塗布と比べて P G D ₂ 塗布により有意にタキキニン N K 1 受容体 (N K 1 R) の発現を抑制したことを示す。

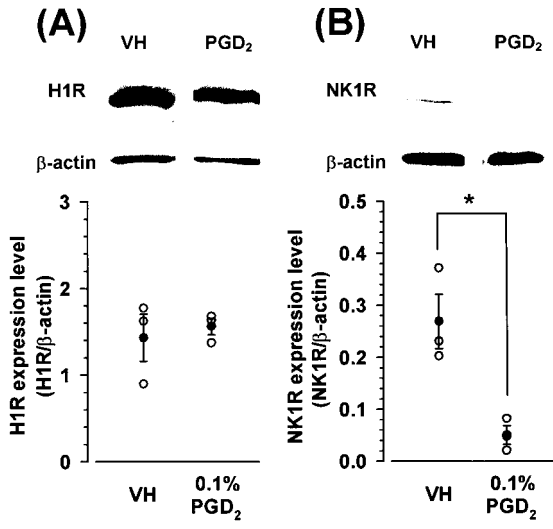
10

20

30

40

【 図 1 】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 K 31/5575 (2006.01)

F I

A 6 1 P 37/08

A 6 1 K 31/5575

テーマコード(参考)