

A4

薬物依存症に対する新規治療薬の開発

久留米大学
高次脳疾患研究所

助教 上松 謙

■ 新技術の概要

多発性硬化症の治療薬であるフィンゴリモド塩酸塩が神経伝達物質であるドーパミンの過剰なシグナル伝達を抑制することを明らかにし、コカインなどの薬物依存の処置または予防の薬剤になることが期待される。

■ 従来技術・競合技術との比較

多発性硬化症治療薬フィンゴリモド塩酸塩は、脳梗塞治療や嫌悪記憶の消去に有効であるとの報告のみである。新技術はフィンゴリモド塩酸塩の中樞神経系作用を見出し薬物依存に対する第2用途薬剤になると期待される。

■ 新技術の特徴

フィンゴリモド塩酸塩の前投与で、コカインなどの薬物投与後の自発行動が抑制させる。神経化学的検討から、ドーパミン D1 シグナル伝達を抑制する結果が得られ、フィンゴリモド塩酸塩の中樞神経系作用を見出した。

■ 想定される用途

- ・ 薬物依存症の治療薬
- ・ パーキンソン病治療薬による副作用の軽減

薬物依存症に対する新規治療薬の開発

久留米大学高次脳疾患研究所
・ 医学部神経精神医学講座

上松 謙

1

技術背景

薬物乱用、薬物依存は、大きな社会問題であり社会的損失である。

乱用薬物は、アルコール、ニコチンなど使用が合法であるものから、覚醒剤取締法に規定される違法薬物の「アンフェタミン」「メタンフェタミン」等、麻薬及び向精神薬取締法に規定される違法薬物の「コカイン」等、様々な物質が存在する。

近年は、危険ドラッグ(以前は脱法ハーブ、合法ハーブと呼ばれていた)による薬害や犯罪が横行した。

2

技術背景と問題点

薬物乱用者、薬物依存者は、薬物再摂取、再犯率が高い。

しかし、薬物乱用者、薬物依存症者への治療は、

- ・ 対症療法的な向精神薬による薬物療法(幻覚・妄想に対する抗精神病薬、抑うつ気分・うつ状態に対する抗うつ薬、不眠に対する睡眠導入剤、不安・離脱緩和に対する抗不安薬)

- ・ 精神療法

- ・ 自助グループへの参加

が主体であり、特効薬的治療薬は存在しない。

3

新技術の概要

【本技術が解決しようとする課題】

ドーパミンの過剰なシグナル伝達に伴う薬物依存症等に対する新規治療薬の提供

フィンゴリモド塩酸塩が神経伝達物質であるドーパミンの過剰なシグナル伝達を抑制することを明らかにし、コカインなどの薬物依存の処置または予防の薬剤になることが期待される。

4

新技術の概要

フィンゴリモドは、*Isaria sinclairii*(冬虫夏草菌の一種)に含まれる成分ミリオシン(Myriocin, ISP-1)に免疫抑制効果が見出されたことから、この化合物の構造に基づいて新たに合成され、多発性硬化症治療薬として発売されている。

※多発性硬化症

中枢神経系に多数の病巣が形成される神経学的な疾患
リンパ球をはじめとする免疫細胞が、髄鞘を破壊することが原因となっていると考えられている。リン脂質であるS1P受容体作動薬のフィンゴリモドは、リンパ球の二次リンパ組織からの移出および中枢神経系への移行を阻害し、中枢神経系における炎症や脱髄を抑制していると考えられている。

5

新技術の特徴

フィンゴリモド塩酸塩(FTY720)の中枢神経細胞への作用を、基礎動物実験(マウス)にて検討を行った。

マウス線条体スライスを用いた神経化学的実験から、ドーパミンD1細胞での細胞内情報伝達系を制御することを見出した。

動物行動実験から、脳内カテコールアミンの再取り込みを阻害し、ドーパミン濃度を高める薬物、コカインの投与でマウス自発運動は亢進する。FTY720の前投与後に、コカインを投与したマウスでは、自発運動の亢進が、生理食塩水投与群と比較して有意に抑制された。

(当日発表で実験データ図を示す)

6

新技術の特徴

フィンゴリモド塩酸塩 (FTY720) は、2011年11月本邦で薬価収載となった多発性硬化症治療剤で、ノバルティスファーマ株式会社から、ジレニアカプセル0.5mgとして販売されている。

新技術はフィンゴリモド塩酸塩の中枢神経系作用を見出し、薬物乱用、薬物依存に対する第2用途薬剤になると期待される。

7

新技術の特徴および想定される用途

フィンゴリモド塩酸塩が、薬物乱用者、薬物依存症者の治療薬としての可能性がある。

対象とする患者は、ドーパミン作動性中枢神経刺激薬であるコカイン、アンフェタミン、メタンフェタミン、およびメチルフェニデートによる薬物乱用者、薬物依存症者である。フィンゴリモド塩酸塩の服用によって、中枢神経刺激薬効果が減弱される。

本件治療薬のプロフィールから、パーキンソン病治療薬L-DOPAの副作用である遅発性ジスキネジアへの効果も期待できる。

8

実用化に向けた課題

基礎実験の段階で、今後、様々な条件下での追加行動実験が必要である。コカイン急性投与の効果を抑制するデータは得られたが、依存形成に関する実験は未実施である。

臨床使用上、フィンゴリモド塩酸塩は、免疫抑制作用があり、副作用として感染症罹患リスクがある。フィンゴリモド塩酸塩の投与開始後、数日間にわたり心拍数の低下の副作用がみられる。徐脈性不整脈への十分な注意が必要である。

9

企業への期待

フィンゴリモド塩酸塩の薬物乱用、薬物依存に対する第2用途薬剤としての臨床治験の可能性。

フィンゴリモド塩酸塩のパーキンソン病治療薬L-DOPAの副作用である遅発性ジスキネジアへの動物実験での効果検証、効果を認めた場合の臨床治験の可能性。

10

本技術に関する知的財産権

- ・ 発明の名称: ドーパミンシグナル伝達の抑制剤
- ・ 出願番号 : 特願2015-124397
- ・ 出願人 : 学校法人久留米大学
- ・ 発明者 : 上松 謙、西 昭徳

お問い合わせ先

久留米大学 産学官連携戦略本部
担当者: 井上 薫、松尾 綾、日下 千賀子、永石美晴
TEL 0942 - 31 - 7916
FAX 0942 - 31 - 7918
e-mail sangakuml@kurume-u.ac.jp

11