



オキシカム系抗炎症薬を基盤にした新規パーキンソン病薬の創製

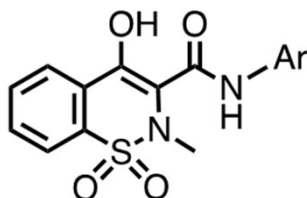
慶應義塾大学薬学部 医薬品化学講座

高橋恭子、大江知之、増野匡彦

- ドパミン補充療法に代表されるパーキンソン病に対するこれまでの薬物治療は基本的に対症療法であり、根本的な治療ではない。
- オキシカム系抗炎症薬が新規パーキンソン病薬として有用である可能性を見出した。
- オキシカム系抗炎症薬から合成展開した化合物はMPTP*誘発PDモデルマウスの運動障害を改善した。
- オキシカム系抗炎症薬の化合物群は、神経細胞死抑制効果を持つことから、パーキンソン病やその関連疾患の根本的治療薬となり得る。

* 1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン
(MPTP: 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine)

オキシカム基本骨格



化合物合成展開



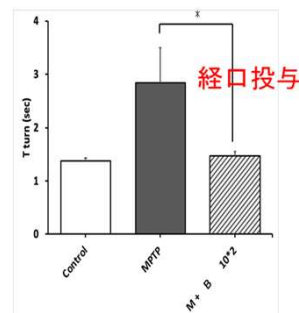
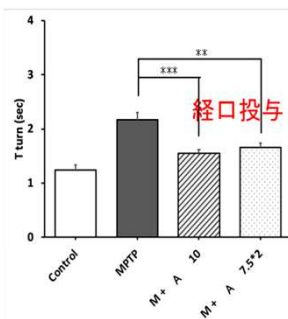
化合物A, B

◆ in vitro試験 → 神経細胞保護効果、COX阻害活性低い

化合物名	A	B	メロキシカム
分子量	~300	~360	351.4
Log D _{7.4}	0.62	1.23	0.26
MPP+誘発神経細胞死保護効果 (IC ₅₀)	2.6 μM	0.79 μM	2.0 μM
COX-1阻害@10 μM	~0%	~0%	~0%
COX-2阻害@10 μM	36%	71%	83%
ヒト肝ミクロソーム残存率	77%	82%	>90%

◆ マウスにおける薬効試験（ポールテスト）

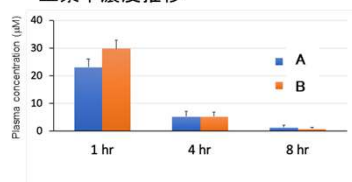
→ モデルマウスの運動障害を改善



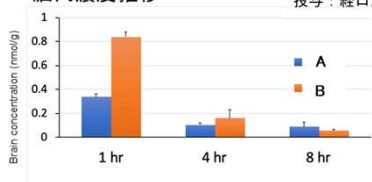
化合物: A, B
動物: C57BL
投与: 経口, 10 mg/kg

→ 良好な薬物動態、脳内移行

血漿中濃度推移



脳内濃度推移



<用途・想定適応症>

- 抗パーキンソン病薬
- パーキンソン症候群の治療薬
- 神経細胞保護効果を有することより、他の神経変性疾患への適用も期待される。

<特許出願>

「パーキンソン病治療薬」 特願2019-014281

発明者: 増野匡彦、大江知之、高橋恭子、安田大輔、田崎嘉一

出願人: 学校法人慶應義塾、国立大学法人旭川医科大学

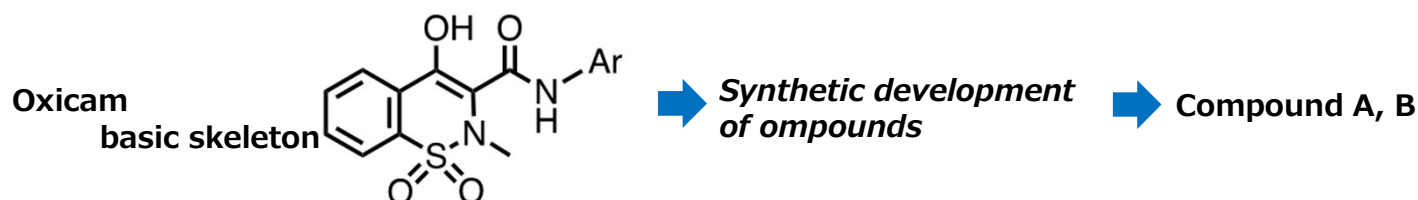


Creation of new Parkinson's disease drugs based on oxicam anti-inflammatory drugs

Keio University Faculty of Pharmacy Pharmaceutical Chemistry Course
Kyoko TAKAHASHI, Tomoyuki OHE, Tadahiko MASHINO

- The conventional drug treatment for Parkinson's disease represented by dopamine replacement therapy is basically symptomatic treatment and not fundamental treatment.
- An oxicam anti-inflammatory drug has been found to be useful as a novel Parkinson's disease drug.
- A compound synthesized from oxicam anti-inflammatory drugs improved the movement disorders of MPTP * -induced PD model mice.
- Since the compound group of oxicam anti-inflammatory drugs has a neuronal cell death inhibitory effect, it can be a fundamental therapeutic agent for Parkinson's disease and related diseases.

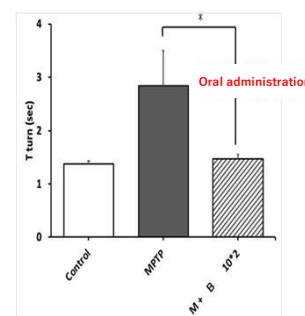
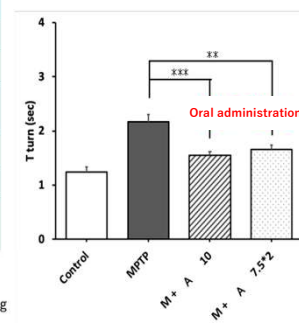
* MPTP: 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine



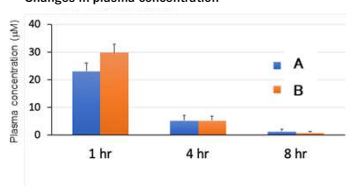
• In vitro test → nerve cell protective effect, low COX inhibitory activity

Compound name	A	B	Meloxicam
Molecular weight	~300	~360	351.4
Log D _{7.4}	0.62	1.23	0.26
MPP ⁺ -induced protection against neuronal cell death (IC ₅₀)	2.6 μM	0.79 μM	2.0 μM
COX-1 inhibition@10 μM	~0%	~0%	~0%
COX-2 inhibition@10 μM	36%	71%	83%
Human liver microsome survival rate	77%	82%	>90%

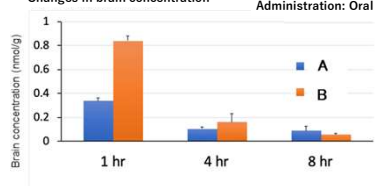
◆ Drug efficacy test in mice (Pole test) → Improves movement disorders in model mouse



Changes in plasma concentration



Changes in brain concentration



Compound : A, B
animal C57BL
Administration: Oral 10 mg/kg

→ Good pharmacokinetics, brain migration

● <Use / Assumed indications>

● Antiparkinsonian drugs

● Parkinson's syndrome treatment

● Since it has a nerve cell protective effect, application to other neurodegenerative diseases is also expected.

<Patent application>

"Parkinson's disease drug" Japanese Patent Application 2019-014281

Inventors: Tadahiko MASHINO, Tomoyuki OHE, Keiko TAKAHASHI,

Daisuke Yasuda, Yoshikazu TASAKI

Applicants: Keio University, Asahikawa Medical University