

(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2018-168072

(P2018-168072A)

(43) 公開日 平成30年11月1日(2018.11.1)

(51) Int.Cl.	F I	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 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 1/14 (2006.01)	A 6 1 P 1/14	

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-64344 (P2017-64344)
 (22) 出願日 平成29年3月29日 (2017. 3. 29)

(71) 出願人 504300088
 国立大学法人帯広畜産大学
 北海道帯広市稲田町西2線11番地
 (74) 代理人 100095407
 弁理士 木村 満
 (74) 代理人 100165515
 弁理士 太田 清子
 (74) 代理人 100202913
 弁理士 武山 敦史
 (74) 代理人 100109449
 弁理士 毛受 隆典
 (72) 発明者 石井 利明
 北海道帯広市稲田町西2線11番地 国立
 大学法人帯広畜産大学内

最終頁に続く

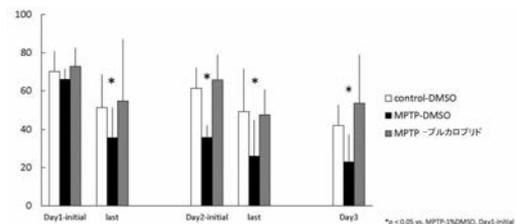
(54) 【発明の名称】 パーキンソン病に併発した認知障害の治療剤

(57) 【要約】

【課題】 パーキンソン病に併発した認知障害に対して有用な治療剤を提供する。

【解決手段】 パーキンソン病に併発した認知障害の治療剤は、5 - H T 4 受容体作動薬を有効成分とする。

【選択図】 図3



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

5 - H T 4 受容体作動薬を有効成分とするパーキンソン病に併発した認知障害の治療剤。

【請求項 2】

前記 5 - H T 4 受容体作動薬は、消化管の蠕動運動促進作用を有する、ことを特徴とする請求項 1 に記載の治療剤。

【請求項 3】

前記 5 - H T 4 受容体作動薬は、プルカロプリド、ナロナプリド、ベルセトラグ及びこれらの薬学的に許容可能な塩からなる群より少なくとも 1 つ選択される、ことを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の治療剤。

10

【請求項 4】

前記 5 - H T 4 受容体作動薬は、プルカロプリド又はその薬学的に許容可能な塩である、ことを特徴とする請求項 1 乃至 3 のいずれか 1 項に記載の治療剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、パーキンソン病に併発した認知障害の治療剤に関する。

【背景技術】

20

【0002】

パーキンソン病は黒質の変性を主病変とする神経変性疾患の 1 つであり、脳内のドパミン不足とアセチルコリンの相対的増加とを病態とする。パーキンソン病はアルツハイマー病について頻度の高い疾患であり、有病率は 10 万人あたり 100 人である。症状としては振戦、固縮、無動、姿勢反射障害等を認めるとともに、様々な全身症状や精神症状も合併する。症状がゆっくりと進行するため、本人の自覚症状がないまま症状が悪化することもある。パーキンソン病の約 95% は孤発例であり、遺伝的な影響は低いとされている。パーキンソン病患者の約 40% に認知症が併発するといわれている。

【0003】

パーキンソン病の治療法としては、ドパミンの前駆物質であるレボドパ等の投与、運動療法、脳の一定の部位に電極を埋め込む脳深部刺激療法などが試みられており、i P S 細胞による再生医療にも期待が寄せられているが、現在のところ根本的な治療法は確立されていない。

30

【0004】

セロトニン 5 - H T 4 受容体は、中枢神経系（海馬）、胃腸管、心臓などに分布している、G T P 結合蛋白質に共役する受容体であり、5 - H T 4 受容体刺激によって c A M P 濃度が上昇する。プルカロプリドをはじめとする 5 - H T 4 受容体作動薬は、蠕動運動促進作用を有し、便秘の治療に有効であることが報告されている（非特許文献 1）。

【0005】

5 - H T 4 受容体作動薬を用いた神経性疾患の治療方法が、いくつか報告されている。

40

【0006】

特許文献 1 には、5 - H T 4 受容体作動薬（インダゾール化合物）がパーキンソン病、アルツハイマー病等に有効であることが開示されている。

【0007】

特許文献 2 には、5 - H T 4 受容体作動薬が便秘、認知障害等に有効であることが開示されている。

【0008】

特許文献 3 は、神経発生を増大させるアデニル酸シクラーゼ活性化因子として、便秘改善剤であるシサプリド等を挙げており、対象疾患としてパーキンソン病等を例示している。

50

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】特表2016-540796号公報

【特許文献2】特表2009-502770号公報

【特許文献3】特表2006-514630号公報

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】自律神経, 48, 126-129(2011)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

しかしながら、パーキンソン病に併発する認知障害に対して有効な治療剤については報告がなされていなかった。

【0012】

発明者らは、パーキンソン病に併発する認知障害の発症メカニズムを解明し、5-HT₄受容体作動薬によって、パーキンソン病に起因する認知障害を治療できることを新たに見出したことにより、本発明を完成させた。本発明は、パーキンソン病に併発した認知障害に対して有効な治療剤を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0013】

上記目的を達成するため、本発明の第1の観点に係るパーキンソン病に併発した認知障害の治療剤は、5-HT₄受容体作動薬を有効成分とする。

【0014】

例えば、前記5-HT₄受容体作動薬は、消化管の蠕動運動促進作用を有する。

【0015】

例えば、前記5-HT₄受容体作動薬は、プルカロプリド、ナロナプリド、ベルセトラグ及びそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群より少なくとも1つ選択される。

【0016】

例えば、前記5-HT₄受容体作動薬は、プルカロプリド又はその薬学的に許容可能な塩である。

【発明の効果】

【0017】

本発明によれば、パーキンソン病に併発した認知障害に対して有効な治療剤を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】(a)はパーキンソン病モデルマウス(PDマウス)における脳神経回路の変化を表す図であり、(b)は黒質のGABA神経が正中縫線核に投射していることを表す図である。

【図2】PDマウスにおける黒質から正中縫線核への神経投射の解析結果を表す図である。

【図3】PDマウスにおける認知障害に対するプルカロプリドによる治療効果を示すグラフ図である。

【図4】PDマウスの記憶消失トレーニング後における海馬のcAMPレベルを測定した結果を示すグラフ図である。

【発明を実施するための形態】

【0019】

まず、本実施形態によるパーキンソン病に併発した認知障害の治療剤について詳細に説明する。

10

20

30

40

50

【0020】

本実施形態によるパーキンソン病に併発した認知障害の治療剤は、5-HT₄受容体作動薬を有効成分とする。

【0021】

本発明は、パーキンソン病に併発した認知障害、つまりパーキンソン病に起因する認知障害に治療効果を有するものであって、パーキンソン病自体には治療効果を有しない。本明細書において、認知障害とは、主に学習、記憶、理解、問題解決に障害をきたしている状態であり、記憶障害、記憶消失亢進、認知症、せん妄、意識障害、過度の眠気、抑うつ、不安、アパシー（無気力、無感動）等を包含する概念である。

【0022】

パーキンソン病の原因は黒質ドパミン性神経細胞の変性で、それによる線条体ドパミン低下がほとんどの症状の責任病巣と考えられていた。“パーキンソン病に併発した認知障害”は、海馬でのcAMP濃度減弱及び海馬歯状回でのp-CREB(cAMP response element binding protein)発現減少に起因することが知られていたが、黒質ドパミン性神経細胞の変性によってなぜ海馬cAMP-CREB経路の減弱が起こるのか、そのメカニズムは解明されていなかった(図1(a))。本発明者らは、黒質のGABA神経が正中縫線核に投射していることを新たに発見し(図2)、黒質ドパミン性神経細胞の変性が正中縫線核の機能低下を引き起こし、間接的に海馬に影響を与えることを新たに見出した(図1(b))。本発明者らは、このような“パーキンソン病に併発した認知障害”の発症メカニズムを見出したことにより、5-HT₄受容体作動薬が正中縫線核から海馬歯状回に投射するセロトニン神経系を刺激し、海馬歯状回におけるcAMP濃度を上昇させることで、“パーキンソン病に併発した認知障害”に治療効果を奏することを予想した。上記の予想通り、後述する実施例に記載されるように、5-HT₄受容体作動薬は“パーキンソン病に併発した認知障害”に対して治療効果を奏することが実証された。なお、本実施形態による治療剤は、その作用メカニズム上、パーキンソン病患者の破壊された中脳黒質及び黒質-線条体のドパミン神経に影響を与えないため、パーキンソン病自体には治療効果を有しない。また、“パーキンソン病に併発した認知障害”以外の認知障害については、図1(b)に示されるメカニズムで発症するものでない限り、本実施形態による治療剤が治療効果を奏することはない。

【0023】

5-HT₄受容体作動薬として、例えば、ブルカロプリド、ナロナプリド、ベルセトラグ、シサプリド、モサプリド、レンザプリド、テガセロッド、ザコプリド、BIMU 8、benzothiazole、EMD 386088、EMDT、ST 1936、WAY 208466、AS 19、LP 12、LP 44等が挙げられる。

【0024】

5-HT₄受容体作動薬は、好ましくは、消化管の蠕動運動促進作用を有する。消化管の蠕動運動促進作用を有する5-HT₄受容体作動薬は、例えば、ブルカロプリド、ナロナプリド、ベルセトラグ、シサプリド、モサプリド、レンザプリド及びそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群より少なくとも1つ選択され、便秘、腹部膨満感といった消化管障害を改善させる。以下に各々の構造式を示す。

【0025】

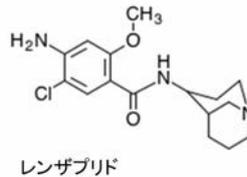
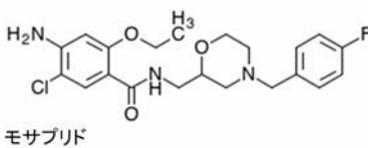
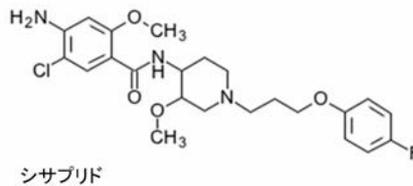
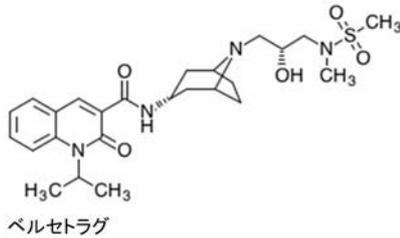
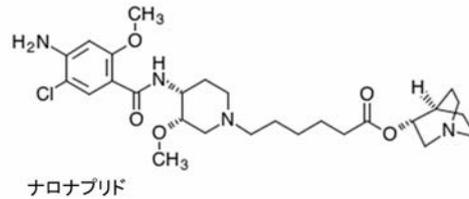
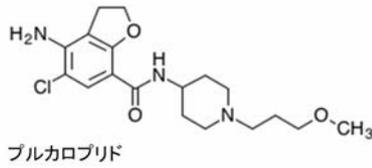
10

20

30

40

【化 1】



10

【0026】

20

5-HT₄受容体作動薬は、好ましくは、ブルカロプリド、ナロナプリド、ベルセトラグ及びそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群より少なくとも1つ選択される。5-HT₄受容体作動薬は、さらに好ましくは、ブルカロプリド又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0027】

本明細書において「薬学的に許容可能な塩」とは、開示された化合物の誘導体を意味し、そこにおいて、親化合物は、塩にするために、酸又は塩基部分の交換によって修飾される。薬学的に許容可能な塩の例は、非限定的ではあるが、アミン、アルカリのような塩基性残基の鉱物若しくは有機酸塩、又はカルボキシル酸などのような酸性残基の有機塩が含まれる。本明細書において、薬学的に許容可能な塩は、例えば非中毒性の無機又は有機酸から形成される親化合物の従来のものである非中毒性塩を含む。本明細書において、薬学的に許容可能な塩は、従来化学的方法によって塩基性又は酸性部分を含む親化合物から合成されることがある。通常、このような塩は、水中又は有機溶媒中または2つの混合溶液中において適切な塩基又は酸の化学量論的な量で、これらの化合物の遊離酸又は遊離塩基を反応させることで調製されることがある。一般的には、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル (ACN) 等のような非水系媒体が好適である。適当な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences、17th ed.、Mack Publishing Company、Easton、Pa.、1985、p. 1418及びJournal of Pharmaceutical Science、66、2 (1977)に記載されている。

30

40

【0028】

本実施形態による治療剤の投与方法は、経口投与、局所投与（例えば、脳への局所投与、特に海馬歯状回への局所投与）、静脈内投与、腹腔内投与、皮内投与、舌下投与等、適宜選択され得る。投与剤型も任意であってよく、例えば、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等の経口用固形製剤、内服液剤、シロップ剤等の経口用液体製剤、注射剤などの非経口用液体製剤等に適宜調製することができる。また、適切なドラッグデリバリーシステム (DDS)（例えば、脳血液関門を通過するためのDDS）を用いてもよい。

【0029】

本実施形態による治療剤の投与量は、患者の年齢、体重、適応症状等によって適宜設定することができるが、例えば、ブルカロプリド又はその薬学的に許容可能な塩である場合

50

、経口投与で、例えば1日当たり1～4mg×1回投与であってもよいが、これに制限されるものではない。また、ナロナブリド又はその薬学的に許容可能な塩である場合、経口投与で、例えば1日当たり10～40mg×1～3回投与であってもよいが、これに制限されるものではない。また、ベルセトラグ又はその薬学的に許容可能な塩である場合、経口投与で、例えば1日当たり10～20mg×1～3回投与であってもよいが、これに制限されるものではない。なお、本実施形態による治療剤の投与量は、食事中投与、食後投与、食前投与、食間投与、就寝前投与等のいずれも可能である。

【0030】

以上説明したように、本実施形態による治療剤は、パーキンソン病に併発した認知障害に対して特異的に治療効果を発揮することができる。

10

【実施例】

【0031】

以下、実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。ただし、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0032】

パーキンソン病モデルマウス（以下、「PDマウス」と称する）を用いて、文脈的恐怖条件付けテストによって、パーキンソン病に併発した認知障害に対するプルカロプリドの治療効果について検証した。

【0033】

PDマウスは、中脳黒質のドパミン神経細胞を特異的に破壊する1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) を腹腔内投与することで作出した。より具体的には、8週令のc57BL/6Jマウスに、生理食塩水に溶解したMPTP (20mg/Kg [100μL]) を4回 (2時間の投与間隔) 腹腔内に投与することで作出した。なお、MPTPによる病態はほぼ黒質線条体に限局され、海馬等の神経細胞に直接的な毒性は示さないとされている。PDマウスの作製については、Kinoshita et al. (2015) Life Sci. 137:28-36を参照した。なお、図1において、「Control」とは、MPTPの代わりに生理食塩水を投与した正常c57BL/6Jマウスを表す。

20

【0034】

文脈的恐怖条件付けテストについて以下に説明する。このテストは、装置にマウスを入れ (条件刺激: CS)、嫌悪刺激となる電気刺激を与える (無条件刺激: US) ことで、その装置内に置かれた環境に対する恐怖を学習・記憶させるテストである。近年、獲得後固定された記憶は想起とともに一度不安定な状態となり、再固定という過程を経て長期記憶となることや、不安定な記憶は他の記憶と塗り替えられることで記憶の消去につながることを示唆されている。このテストでは、記憶の固定 (装置にマウスを入れ (条件刺激: CS)、嫌悪刺激となる電気刺激を与える (無条件刺激: US)) の後、30分間のCS暴露 (消去トレーニング) を再度行い、記憶の消去を誘導する。記憶の評価は、マウスの恐怖行動の指標であるフリージング行動を測定することで行った。フリージング行動の割合が低いほど、記憶の消去が亢進していることを表す。

30

【0035】

まず、プルカロプリドの治療効果について検証に先立ち、黒質から正中縫線核への神経投射の解析を行った。正中縫線核 (プレグマから後方に4.5mm、正中、深さ4.7mm) に逆行性色素である2% fluorogold水溶液を50nl投与した。2% fluorogold投与から2日後、マウスの脳を採材し、黒質及び正中縫線核の切片を作製した。作製した黒質の切片にはドパミン神経のマーカであるチロシン水酸化酵素 (tyrosine hydroxylase: TH) に対する抗体又はGABA神経のマーカであるglutamate decarboxylase (GAD) 67に対する抗体を処置した。正中縫線核の切片にはセロトニン神経のマーカであるトリプトファン水酸化酵素 (tryptophan hydroxylase: TPH) に対する抗体を処置した。その後、共焦点レーザー顕微鏡下で405nm及び561nmの波長を用いて観

40

50

察を行い、黒質における f l u o r o g o l d の発現と T H、G A D 6 7 との共染色像を評価した。

【 0 0 3 6 】

結果を図 2 に示す。正中縫線核に投与した f l u o r o g o l d は黒質中に認められたことから、黒質から正中縫線核への神経投射が存在することが分かった。一方、黒質で認められた f l u o r o g o l d はドパミン神経のマーカである T H 陽性細胞とは共発現せず、G A B A 神経のマーカである G A D 6 7 陽性細胞と共発現していたことから、黒質の G A B A 神経が正中縫線核に投射していることが分かった。

【 0 0 3 7 】

上記の結果より、黒質ドパミン性神経細胞の変性が正中縫線核の機能低下を引き起こし、間接的に海馬に影響を与えることが明らかとなった(図 1 (b))。このため、5 - H T 4 受容体作動薬が正中縫線核から海馬歯状回に投射するセロトニン神経系を刺激し、海馬歯状回における c A M P 濃度を上昇させることで、“パーキンソン病に併発した認知障害”に治療効果を奏することが予想された。そこで、5 - H T 4 受容体作動薬としてブルカロプリドを用いて以下の実験を行った。

【 0 0 3 8 】

上記の P D マウスにおいて、M P T P 投与後 7 日目に、ブルカロプリドの腹腔内投与を行い、P D マウスが示す記憶の消去亢進及び記憶の保持能力の低下が改善されるか否かについて解析した。記憶の保持能力は、記憶の固定(0 日目)後、1 ~ 3 日目の間、毎日、3 0 分間 C S 暴露(消去トレーニング)を行い、その際のフリージング行動を測定する(3 0 分間の C S 暴露中の、始めの 3 分間及び終わりの 3 分間)ことで、毎日の連続的な消去誘導後にどの程度記憶が保持されているのか、すなわち記憶の保持能力を解析した。

【 0 0 3 9 】

フリージング行動の測定について説明する。“フリージング”を、1 秒間以上、呼吸以外のすべての動きが無いことと定義し、マウスをビデオカメラで撮影記録し、低速で再生しながらフリージングの総時間を計測した。図 3 の縦軸において、3 分間内でフリージングした総時間(秒)を 3 分(1 8 0 秒)で割り算して求めた割合を % で表した。

【 0 0 4 0 】

ブルカロプリドの腹腔内投与について以下に説明する。上記 1 ~ 3 日目ににおける 3 0 分間の C S 暴露の 2 時間前に、3 m g / k g の用量で、1 % D M S O に溶解したブルカロプリドを P D マウスに腹腔内投与した(図 3)。なお、対照群には 1 % D M S O を投与した。

【 0 0 4 1 】

結果を図 3 に示す。3 0 分間の C S 暴露によって、2 日目及び 3 日目の始めの 3 分間、1 日目及び 2 日目の終わりの 3 分間では、1 日目の始めの 3 分間に比して、P D マウスのフリージング行動の顕著な減少、すなわち記憶の消去亢進が観察された。しかしながら、ブルカロプリドは、P D マウスのフリージング行動の減少(記憶の消去亢進)を c o n t r o l マウスのレベルにまで回復させた。このブルカロプリドによる記憶の消去亢進の回復効果について、ブルカロプリドは消去トレーニング(3 0 分間の C S 暴露)前に単回投与されたにすぎないので、黒質のドパミン神経細胞を補修したことに起因するとは考えられず、ブルカロプリドが記憶消去に関わる脳領域(特に海馬歯状回)の c A M P 濃度を上昇させたことが、パーキンソン病に併発した認知障害の改善につながったものと考えられた。

【 0 0 4 2 】

次に、記憶消失トレーニング後における海馬の c A M P レベルを測定することで、ブルカロプリド投与による P D マウスの恐怖記憶の消去改善効果を検討した。

【 0 0 4 3 】

上記の P D マウスにおいて、M P T P 投与後 7 日目に、ブルカロプリドの腹腔内投与を行い、海馬の c A M P レベルを測定した。より具体的には、記憶の固定(0 日目)後、1 ~ 2 日目ににおける 3 0 分間の C S 暴露(消去トレーニング)の 2 時間前に、3 m g / k g

10

20

30

40

50

の用量で1% DMSOに溶解したプルカロプリドをPDマウスに腹腔内投与した(対照群には1% DMSOを投与)。記憶の固定(0日目)後、毎日、30分間CS暴露(消去トレーニング)を行い、消去トレーニングの直後に海馬サンプルを摘出した(各群n=6~8)。海馬サンプルのcAMP濃度測定は、Cyclic AMP EIA kit(Cayman Chemical Company)を用いて行われ、タンパク質量の調整は、protein assay kit(Bio-Rad Laboratories)を用いて行われた。

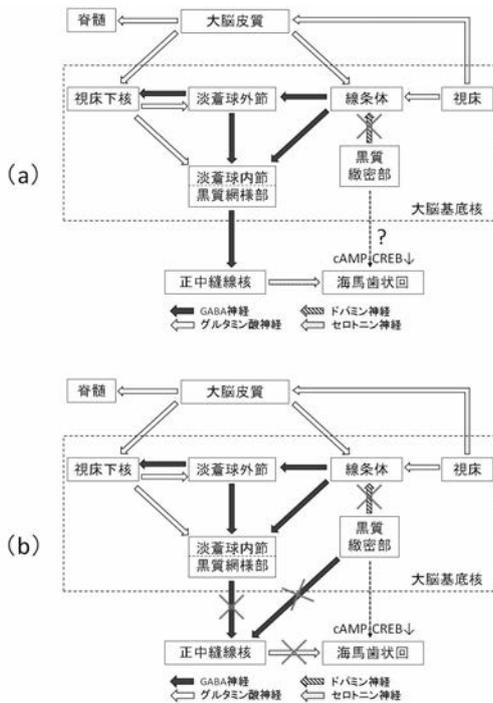
【0044】

結果を図4に示す。MPTPを投与したPDマウスでは恐怖記憶消去時、海馬におけるcAMPが減少していることが示された。一方で、プルカロプリド3mg/kgを投与することで、PDマウスにおける海馬cAMP減少が改善された。以上より、プルカロプリドは、記憶消去に関わる海馬のcAMP濃度を上昇させることによって、記憶消失を改善することが示唆された。

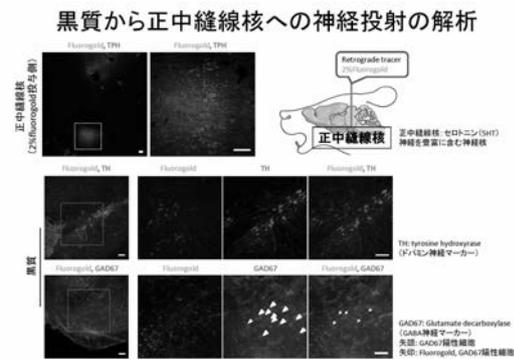
【0045】

以上より、プルカロプリドは、パーキンソン病に併発した認知障害に対して治療効果を有することが示された。

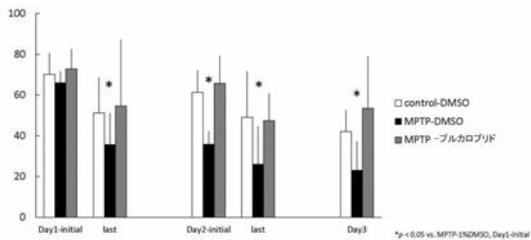
【図1】



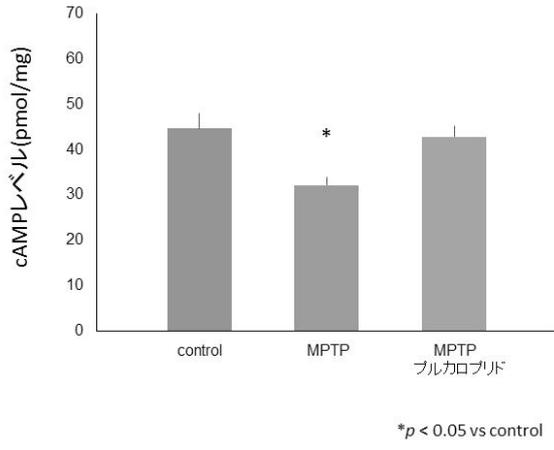
【図2】



【図3】



【 図 4 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4525 (2006.01)	A 6 1 K 31/4525	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	

(72)発明者 木下 健一

北海道帯広市稲田町西2線1番地 国立大学法人帯広畜産大学内

Fターム(参考) 4C084 AA17 NA14 ZA022 ZA152 ZA692 ZC412

4C086 AA01 AA02 BC21 CB15 CB17 GA02 GA07 MA01 MA04 MA52

MA55 MA66 NA14 ZA02 ZA15 ZA69 ZC41