

(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2010-111581

(P2010-111581A)

(43) 公開日 平成22年5月20日 (2010.5.20)

(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	2 G 0 4 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/4045 (2006.01)	A 6 1 K 31/4045	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/428 (2006.01)	A 6 1 K 31/428	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-14786 (P2007-14786)
 (22) 出願日 平成19年1月25日 (2007.1.25)

(71) 出願人 506265750
 有限会社イムノ
 埼玉県川越市田町24-21-201
 (71) 出願人 504013775
 学校法人 埼玉医科大学
 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38
 (74) 代理人 100107515
 弁理士 廣田 浩一
 (74) 代理人 100107733
 弁理士 流 良広
 (74) 代理人 100115347
 弁理士 松田 奈緒子
 (72) 発明者 松下 祥
 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38 埼玉
 医科大学医学部免疫学内
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ドーパミンD2様受容体アゴニストを有効成分とする医薬及びスクリーニング方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】ヘルパーT細胞のTh2又はTh17の過剰反応に起因する疾患(例えば、多発性硬化症など)に対する有効な医薬、及び、前記医薬の効率的なスクリーニング方法を提供すること。

【解決手段】ドーパミンD2様受容体アゴニストを有効成分とするTh2又はTh17の過剰反応に起因する疾患の治療又は予防のための医薬、並びに、ドーパミンD2様受容体への結合及び/又はドーパミンD2様受容体に対する活性作用を指標とする前記医薬のスクリーニング方法。該医薬としては、特に、塩酸プラミペキソール水和物及び塩酸ロピニロールの少なくともいずれかが好ましい。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

Th 2 又は Th 1 7 の過剰反応に起因する疾患の治療又は予防のための医薬であって、ドーパミン D 2 様受容体アゴニストを有効成分とすることを特徴とする医薬。

【請求項 2】

ドーパミン D 2 様受容体アゴニストが非麦角系である請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 3】

ドーパミン D 2 様受容体アゴニストが、塩酸プラミペキソール水和物及び塩酸ロピニロールの少なくともいずれかである請求項 2 に記載の医薬。

【請求項 4】

Th 2 又は Th 1 7 の過剰反応に起因する疾患が、多発性硬化症、関節リウマチ、自己免疫性筋炎、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、慢性 GVHD、1 型糖尿病、及び糸球体腎炎からなる群より選択される少なくともいずれかである請求項 1 から 3 のいずれかに記載の医薬。

【請求項 5】

請求項 1 から 4 のいずれかに記載の医薬のスクリーニング方法であって、ドーパミン D 2 様受容体への結合を指標とすることを特徴とするスクリーニング方法。

【請求項 6】

請求項 1 から 4 のいずれかに記載の医薬のスクリーニング方法であって、ドーパミン D 2 様受容体に対する活性作用を指標とすることを特徴とするスクリーニング方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、多発性硬化症等の Th 2 又は Th 1 7 の過剰反応に起因する疾患に対する医薬、及び前記医薬のスクリーニング方法に関する。

【背景技術】**【0002】**

獲得免疫の中心的役割を担うヘルパー T 細胞は、産生するサイトカインの違いなどから、細胞性免疫を促進する Th 1 (タイプ 1 ヘルパー T 細胞) と液性免疫を促進する Th 2 (タイプ 2 ヘルパー T 細胞) とに分類される。また、樹状細胞 (DC) は免疫応答の初期に重要な役割を担う抗原提示細胞であるが、近年、Th 1 の誘導を促進 (DC 1)、又は Th 2 の誘導を促進 (DC 2) といった機能的差異をもったサブセットが存在することが明らかとなった。これを利用して、ナイーブ T 細胞からの Th 1 や Th 2 への誘導を DC を介して人為的に制御し、偏向した Th 1 / Th 2 バランスを是正する方法はいくつか試みられており、成功例も報告され始めている (非特許文献 1)。

【0003】

また、従来から、Th 1 / Th 2 バランスの異常は様々な免疫関連疾患の発症に関与すると考えられている。例えば、Th 1 細胞へのバランス偏向は、慢性炎症性疾患である関節リウマチや、臓器特異的自己免疫疾患 (例えば、多発性硬化症、1 型糖尿病、炎症性腸疾患、糸球体腎炎、肝炎、肝障害、自己免疫性溶血性貧血、白血球減少症、血小板減少症、脱髄疾患、橋本甲状腺炎、悪性貧血、乾癬) などに関与すると考えられており、また、Th 2 細胞へのバランス偏向は、アレルギー性疾患や、多くの全身性自己免疫疾患に関与すると考えられている。一方、近年、複数の論文により、新たな Th 亜分画である Th 1 7 が報告された。この細胞はもっぱら IL - 17 を産生することにより、自己免疫性炎症の増悪に関与している。特に前述の多発性硬化症はこの Th 1 7 への偏向に起因する疑いが強いと考えられている (非特許文献 2)。Th 1 7 は、Th 1 とは相互抑制的に、Th 2 とは相互増強的に作用する。

【0004】

前記したような各種免疫関連疾患を効果的に治療又は予防する方法として、異常となった Th 1 / Th 2 バランスを所望の通りに調整する方法は数多く提案されており、具体的

10

20

30

40

50

には、例えば、TCCR (T細胞サイトカイン受容体)ポリペプチドアンタゴニストを投与することによるTh1媒介疾患の治療方法(特許文献1);多発性硬化症等の自己免疫疾患により引き起こされる過剰Th1細胞媒介免疫応答をキサントフィルの使用により抑制する方法(特許文献2);臓器特異的自己免疫疾患等を治療又は予防するための特定のベンズヒドリル誘導体を含む医薬組成物(特許文献3);などが提案されている。

【0005】

しかしながら、獲得免疫システムには様々な要因が複雑に関与しており、どの免疫関連疾患にTh1偏向、Th2偏向、Th17偏向のいずれが関与しているかは、未だ推測の域を超えない面もあると考えられる。したがって、Th1/Th2/Th17偏向と各種疾患との関係性について、より正確な知見を得ること、及び、各種疾患に対するより有効な医薬を開発することが、未だ望まれているのが現状である。

10

【0006】

【特許文献1】特表2003-512824号公報

【特許文献2】特表2003-510353号公報

【特許文献3】特開2003-300881号公報

【非特許文献1】Morita Y; Dendritic cells genetically engineered to express IL-4 inhibit murine collagen-induced arthritis. J Clin Invest. 2001 May; 107(10):1275-84.

【非特許文献2】Batten, M; Interleukin 27 limits autoimmune encephalomyelitis by suppressing the development of interleukin 17-producing T cells. Nat Immunol. 2006. 7:929-936.

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、前記従来における諸問題を解決し、以下の目的を達成することを課題とする。即ち、本発明は、Th2又はTh17の過剰反応に起因する疾患(例えば、多発性硬化症など)に対する有効な医薬、及び前記医薬の効率的なスクリーニング方法を提供することを目的とする。

30

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者らは近年、従来Th1の過剰反応に起因すると考えられてきた多発性硬化症等の疾患が、実際はTh2又はTh17の過剰反応に起因する疾患であることを見出し、そのため、例えばTh1分化を積極的に誘導することなどによって、前記多発性硬化症等の疾患を効果的に治療又は予防できることを見出した(特願2006-211881参照)。そこで、本発明者らは、これに関連して更なる鋭意検討を行った結果、塩酸プラミベキソール水和物、塩酸ロピニロール等のドーパミンD2様受容体アゴニストを用いることによれば、前記したようなTh2又はTh17の過剰反応に起因する疾患(例えば、多発性硬化症など)に対して優れた臨床的効果を奏することができることを新たに見出し、本発明を完成させた。

40

【0009】

本発明は、本発明者らによる前記知見に基づくものであり、前記課題を解決するための手段としては、以下の通りである。即ち、

<1> Th2又はTh17の過剰反応に起因する疾患の治療又は予防のための医薬であって、ドーパミンD2様受容体アゴニストを有効成分とすることを特徴とする医薬である。

<2> ドーパミンD2様受容体アゴニストが非麦角系である<1>に記載の医薬である。

50

< 3 > ドーパミンD2様受容体アゴニストが、塩酸プラミペキソール水和物及び塩酸ロピニロールの少なくともいずれかである< 2 >に記載の医薬である。

< 4 > Th2又はTh17の過剰反応に起因する疾患が、多発性硬化症、関節リウマチ、自己免疫性筋炎、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、慢性GVHD、1型糖尿病、及び糸球体腎炎からなる群より選択される少なくともいずれかである< 1 >から< 3 >のいずれかに記載の医薬である。

< 5 > 前記< 1 >から< 4 >のいずれかに記載の医薬のスクリーニング方法であって、ドーパミンD2様受容体への結合を指標とすることを特徴とするスクリーニング方法である。

< 6 > 前記< 1 >から< 4 >のいずれかに記載の医薬のスクリーニング方法であって、ドーパミンD2様受容体に対する活性作用を指標とすることを特徴とするスクリーニング方法である。

【発明の効果】

【0010】

本発明によると、従来における諸問題を解決することができ、Th2又はTh17の過剰反応に起因する疾患（例えば、多発性硬化など）に対する有効な医薬、及び前記医薬の効率的なスクリーニング方法を提供することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

(医薬)

本発明の医薬は、Th2又はTh17の過剰反応に起因する疾患の治療又は予防のために使用され得る医薬であり、ドーパミンD2様受容体アゴニストを有効成分として含有し、更に必要に応じてその他の成分を含有してなる。

【0012】

<ドーパミンD2様受容体アゴニスト>

「ドーパミン受容体」にはD1～D5までの5つのサブタイプが存在し、Gタンパク質と共役して細胞内にシグナルを送る働きを有することが一般に知られている。前記D1及びD5は「ドーパミンD1様受容体」として、アデニルシクラーゼ活性を上昇させ、cAMP濃度を上昇させるGsタンパクと共役することが知られている。一方で、前記D2～D4は「ドーパミンD2様受容体」として、アデニルシクラーゼ活性を抑制するGiタンパクと共役することが知られている。したがって、前記「ドーパミンD2様受容体アゴニスト」としては、前記ドーパミン受容体のサブタイプD2～D4の少なくともいずれかの作用を活性化させる働きを有する物質を使用することができる。

【0013】

即ち、前記ドーパミンD2様受容体アゴニストとしては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、公知のドーパミンD2様受容体アゴニスト（ドーパミンD2様受容体作用薬）を使用してもよいし、後述する本発明のスクリーニング方法により、ドーパミンD2様受容体に対する結合能力及び/又はドーパミンD2様受容体に対する活性作用を有すると評価された物質を使用してもよい。

前記ドーパミンD2様受容体アゴニストの具体例としては、例えば、塩酸プラミペキソール水和物、塩酸ロピニロール、塩酸タリペキソール、ロチゴチンなどの非麦角系のドーパミンD2様受容体アゴニスト、及び、カベルゴリン、メシル酸プロモクリプチンなどの麦角系のドーパミンD2様受容体アゴニストが挙げられるが、これらの中でも、塩酸プラミペキソール水和物や塩酸ロピニロール等の非麦角系のドーパミンD2様受容体アゴニストが特に好ましい。なお、前記塩酸プラミペキソール水和物は、商品名「ピ・シフロール」として日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社から、前記塩酸ロピニロールは、商品名「レキップ」としてグラクソ・スミスクライン株式会社から、前記塩酸タリペキソールは、商品名「ドミン」として日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社から、前記ロチゴチンは、商品名「ニュープロ」としてシュワルツワーマ社から、前記カベルゴリンは、商品名「カバサル」としてファイザー株式会社から、前記メシル酸プロモクリプチンは、

10

20

30

40

50

商品名「パーロデル」としてノバルティスファーマ株式会社から、それぞれ入手することができる。

【0014】

前記医薬中の前記ドーパミンD2様受容体アゴニストの含有量は、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、また、前記医薬は前記ドーパミンD2様受容体アゴニストそのものであってもよい。

【0015】

<その他の成分>

前記その他の成分としては、特に制限はなく、本発明の効果を損なわない範囲内で、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、医薬的に許容され得る担体などが挙げられる。前記担体としても、特に制限はなく、例えば、後述する前記医薬の剤型等に応じて適宜選択することができる。また、前記医薬中の前記その他の成分の含有量としても、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。

10

【0016】

<剤型、製造>

前記医薬の剤型としては、特に制限はなく、例えば、所望の投与方法に応じて適宜選択することができ、例えば、経口固形剤（錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等）、経口服液剤（内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤等）、注射剤（溶液、懸濁液、用事溶解用固形剤等）、坐剤、軟膏剤、貼付剤、ゲル剤、クリーム剤、外用散剤、スプレー剤、吸入散剤などが挙げられる。

20

【0017】

前記経口固形剤としては、例えば、前記ドーパミンD2様受容体アゴニストに、賦形剤、更には必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味・矯臭剤等の添加剤を加え、常法により製造することができる。

前記賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、微結晶セルロース、珪酸などが挙げられる。前記結合剤としては、例えば、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、エチルセルロース、シェラック、リン酸カルシウム、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。前記崩壊剤としては、例えば、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、乳糖などが挙げられる。前記滑沢剤としては、例えば、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ砂、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。前記着色剤としては、例えば、酸化チタン、酸化鉄などが挙げられる。前記矯味・矯臭剤としては、例えば、白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸などが挙げられる。

30

【0018】

前記経口服液剤としては、例えば、前記ドーパミンD2様受容体アゴニストに、矯味・矯臭剤、緩衝剤、安定化剤等の添加剤を加え、常法により製造することができる。

前記矯味・矯臭剤としては、例えば、白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸などが挙げられる。前記緩衝剤としては、例えば、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。前記安定化剤としては、例えば、トラガント、アラビアゴム、ゼラチンなどが挙げられる。

40

【0019】

前記注射剤としては、例えば、前記ドーパミンD2様受容体アゴニストに、pH調節剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下用、筋肉内用、静脈内用等の注射剤を製造することができる。

前記pH調節剤及び前記緩衝剤としては、例えば、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウムなどが挙げられる。前記安定化剤としては、例えば、ピロ亜硫酸ナトリウム、EDTA、チオグリコール酸、チオ乳酸などが挙げられる。前記等張化剤としては、例えば、塩化ナトリウム、ブドウ糖などが挙げられる。前記局所麻酔剤としては、例えば、塩酸プロカイン、塩酸リドカインなどが挙げられる。

50

【0020】

前記坐剤としては、例えば、前記ドーパミンD2様受容体アゴニストに、ポリエチレングリコール、ラノリン、カカオ脂、脂肪酸トリグリセリド等の公知の坐剤製剤用担体と、必要に応じてツーン（TWEEN：登録商標）等の界面活性剤などを加えた後、常法により製造することができる。

【0021】

前記軟膏剤としては、例えば、前記ドーパミンD2様受容体アゴニストに、公知の基剤、安定剤、湿潤剤、保存剤等を配合し、常法により混合し、製造することができる。

前記基剤としては、例えば、流動パラフィン、白色ワセリン、サラシミツロウ、オクチルドデシルアルコール、パラフィンなどが挙げられる。前記保存剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピルなどが挙げられる。

10

【0022】

前記貼付剤としては、例えば、公知の支持体に前記軟膏剤としてのクリーム剤、ゲル剤、ペースト剤等を、常法により塗布し、製造することができる。前記支持体としては、例えば、綿、スフ、化学繊維からなる織布、不織布、軟質塩化ビニル、ポリエチレン、ポリウレタン等のフィルム、発泡体シートなどが挙げられる。

【0023】

<対象疾患>

前記医薬の対象疾患としては、特に制限はなく、Th2又はTh17の過剰反応に起因する疾患の中から、目的に応じて適宜選択することができる。ここで、Th2又はTh17の過剰反応とは、ヘルパーT細胞におけるTh1（タイプ1ヘルパーT細胞）、Th2（タイプ2ヘルパーT細胞）、Th17（タイプ17ヘルパーT細胞）のバランスが、それぞれ、異常にTh2又はTh17に偏向した状態のことをいい、これら過剰反応に起因する疾患としては、従来から、例えば、アレルギー性疾患や多くの全身性自己免疫疾患などが知られている。また、近年、本発明者らによって、従来Th1過剰反応に起因すると考えられていた多発性硬化症等の疾患が、実際はTh2又はTh17の過剰反応に起因する疾患であることが示された（特願2006-211881参照）。したがって、前記Th2又はTh17の過剰反応に起因する疾患としては、従来からTh2又はTh17の過剰反応に起因する疾患として知られているアレルギー性疾患や多くの全身性自己免疫疾患に加え、更に、従来はTh1過剰反応に起因するとされていた、多発性硬化症や関節リウマチ等の疾患も挙げることができる。

20

30

これらの中でも、前記医薬の対象疾患としては、多発性硬化症、関節リウマチ、自己免疫性筋炎、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、慢性GVHD、1型糖尿病、糸球体腎炎が特に好適である。

【0024】

<投与>

前記医薬の投与対象としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。例えば、ヒト、マウス、ラット、ウシ、ブタ、サルなどが挙げられる。

また、前記医薬の投与方法としては、特に制限はなく、前記医薬の剤型等に応じて適宜選択することができる。例えば、経口投与、注射による投与などが挙げられる。

40

また、前記医薬の投与量としては、特に制限はなく、投与対象である患者の年齢、体重、性別、症状等に応じて適宜選択することができるが、ヒト成人1日あたり、有効成分である前記ドーパミンD2様受容体アゴニストの量として、0.1～30mg程度が好ましいと考えられる。また、前記医薬の投与頻度としても、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。例えば、前記1日あたりの投与量を、1日に1回で投与してもよいし、複数回に分けて投与してもよい。

【0025】

また、前記医薬の投与時期としても、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。例えば、前記疾患の発症前に予防的に投与されてもよいし、前記疾患の発症後に

50

治療的に投与されてもよい。前記医薬は、発症前の投与、及び発症後の投与のいずれにおいても、前記 Th 2 又は Th 1 7 の過剰反応に起因する疾患に対して優れた効果を奏することができる。

【0026】

(スクリーニング方法)

本発明のスクリーニング方法は、本発明の前記医薬をスクリーニングするための方法であり、例えば、ドーパミン D 2 様受容体への結合を指標とする方法(第1のスクリーニング方法)、及び、ドーパミン D 2 様受容体に対する活性作用を指標とする方法(第2のスクリーニング方法)が挙げられる。

【0027】

<第1のスクリーニング方法(結合を指標)>

前記第1のスクリーニング方法としては、前記ドーパミン D 2 様受容体への結合を指標とする方法であれば、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、(a)被験物質のドーパミン D 2 様受容体への結合能力を評価する工程、及び、(b)前記工程(a)で前記ドーパミン D 2 様受容体への結合能力を有すると評価された前記被験物質を選択する工程、を含む方法などが挙げられる。

なお、前記被験物質としては、特に制限はなく、例えば、前記医薬の候補物質の中から、目的に応じて適宜選択することができる。

【0028】

- (a) 評価工程 -

前記評価工程における、前記被験物質の前記ドーパミン D 2 様受容体への結合能力の評価方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、ドーパミン D 2 様受容体タンパク質を発現させた細胞株と前記被験物質との結合アッセイによる方法などが挙げられる。

なお、例えば、ドーパミン D 2 様受容体の発現に関してのみ相違のある2種類の細胞株への前記被験物質の結合の程度に差があるという結果が得られた場合、前記被験物質は、前記ドーパミン D 2 様受容体に対して結合能力を有していると評価することができる。

- (b) 選択工程 -

前記選択工程では、前記工程(a)で前記ドーパミン D 2 様受容体への結合能力を有すると評価された前記被験物質を選択する。

【0029】

<第2のスクリーニング方法(活性作用を指標)>

前記第2のスクリーニング方法としては、前記ドーパミン D 2 様受容体に対する活性作用を指標とする方法であれば、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、(a')被験物質のドーパミン D 2 様受容体に対する活性作用を評価する工程、及び(b')前記工程(a')で前記ドーパミン D 2 様受容体に対する活性作用を有すると評価された前記被験物質を選択する工程、を含む方法などが挙げられる。

【0030】

- (a') 評価工程 -

前記評価工程における、前記被験物質の前記ドーパミン D 2 様受容体に対する活性作用を評価する方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、前記被験物質存在下での、細胞内 cAMP 濃度、細胞内ドーパミン(DA)合成量、細胞内ドーパミン(DA)貯蔵量等の変化を調べる方法などが挙げられる。前記各種変化は、例えば、従来公知の手法を用いて調べることができる。

なお、例えば、前記被験物質存在下では、前記被験物質非存在下と比較して、細胞内 cAMP 濃度が低下し、細胞内 DA 合成量が減少し、及び/又は細胞内 DA 貯蔵量が減少するという結果が得られた場合、前記被験物質は、前記ドーパミン D 2 様受容体に対する活性作用を有していると評価することができる。

- (b') 選択工程 -

前記選択工程では、前記工程(a')で前記ドーパミン D 2 様受容体に対する活性作用

10

20

30

40

50

を有すると評価された前記被験物質を選択する。

【0031】

前記スクリーニング方法としては、前記第1のスクリーニング及び前記第2のスクリーニングのいずれかのみを行ってもよいし、両者を行ってもよいが、効率的に前記医薬を選択することができる点で、両者を行うことが好ましい。この場合、前記第1のスクリーニング及び前記第2のスクリーニングをこの順に行うことにより、より効率的に前記医薬を選択することができる。

【実施例】

【0032】

以下に本発明の実施例を説明するが、本発明は、これらの実施例に何ら限定されるものではない。

【0033】

(実施例1：EAEモデルマウスにおけるドーパミンD2様受容体アゴニストの臨床的効果(1))

多発性硬化症のモデルとされる実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)を誘導したマウスに、ドーパミンD2様受容体アゴニストを投与し、その臨床的効果(予防的効果)を検討した。

【0034】

<方法>

6週齢のS/JL/Jマウス(雌)にPLP139-151(100 μ g)+CFA(100 μ g)を皮下注射し(day0)、EAE誘導を開始した。day3より、以下に示す各種ドーパミンD2様受容体アゴニストを、各群4匹ずつに、1日おきに経口投与し、EAE臨床スコアを観察した。各種ドーパミンD2様受容体アゴニストは、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)で溶解し、以下に示す各用量で投与した。また、コントロール群にはPBSのみを投与した。

なお、各種ドーパミンD2様受容体アゴニストについて、「カバサル」(一般名；カベルゴリン)はファイザー株式会社より、「パーロデル」(一般名；メシル酸プロモクリプチン)はノバルティスファーマ株式会社より、「ピ・シフロール」(一般名；塩酸プラミペキソール水和物)は日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社より入手したものをそれぞれ使用した。

[実験群]

A群：コントロール(PBS)群

B群：カバサル0.3mg/kg/day(一般名；カベルゴリン)群

C群：パーロデル0.2mg/kg/day(一般名；メシル酸プロモクリプチン)群

D群：ピ・シフロール0.1mg/kg/day(一般名；塩酸プラミペキソール水和物)群

[EAE臨床スコア]

1； 尾の緊張低下

2； 後肢の不全対麻痺

3； 後肢の対麻痺

4； 四肢麻痺

5； 瀕死又は死亡

【0035】

<結果>

結果を図1に示す。ピ・シフロール投与群では、コントロール(cont.)群に対して、特に顕著なEAE臨床スコアの減少が見られた。即ち、ピ・シフロール投与群では、EAE臨床スコアはEAE誘導開始時からスコア0のまま変化せず、これは、ピ・シフロールの投与によりEAEの発症を完全に阻止することができたことを示している(図1)。

【0036】

(実施例 2 : E A E モデルマウスにおけるドーパミン D 2 様受容体アゴニストの臨床的効果 (2))

E A E を誘導したマウスに、ドーパミン D 2 様受容体アゴニストを投与し、その臨床的効果 (治療的効果) を検討した。

【 0 0 3 7 】

< 方法 >

6 週齢の S J L / J マウス (雌) に P L P 1 3 9 - 1 5 1 (1 0 0 μ g) + C F A (1 0 0 μ g) を皮下注射し、E A E 誘導を開始した。E A E を発症させたマウス 4 匹を、2 匹ずつ 2 群に分け、それぞれをコントロール群とレキップ群とした。E A E 誘導開始後 2 4 日目より、レキップ群には、ドーパミン D 2 様受容体アゴニストであるレキップ (一般名 ; 塩酸ロピニロール) を、1 日おきに経口投与し、実施例 1 と同様に E A E 臨床スコアを観察した。レキップ (一般名 ; 塩酸ロピニロール) は、グラクソ・スミスクライン株式会社より入手したものを使用し、リン酸緩衝生理食塩水 (P B S) で溶解し、0 . 1 m g / k g / d a y の用量で投与した。また、コントロール群には P B S のみを投与した。

10

【 0 0 3 8 】

< 結果 >

結果を図 2 に示す。レキップ投与群では、経口投与開始後 1 0 日目から、コントロール群に対して、顕著な E A E スコアの減少が見られた。

【 0 0 3 9 】

以上のことから、ドーパミン D 2 様受容体アゴニストが、多発性硬化症をはじめとする T h 2 又は T h 1 7 の過剰反応に起因する疾患に対する優れた医薬となり得ることが示唆された。中でも非麦角系であるピ・シフロール (一般名 ; 塩酸プラミペキソール水和物) 及びレキップ (一般名 ; 塩酸ロピニロール) はその臨床的効果が特に顕著であることが判明した。

20

【 0 0 4 0 】

なお、本発明者らは以前に、多発性硬化症が T h 2 又は T h 1 7 の過剰反応に起因する疾患であることを見出し、そのため、例えば T h 1 分化を積極的に誘導することなどによって、前記疾患を効果的に治療又は予防できることを見出した (特願 2 0 0 6 - 2 1 1 8 8 1 参照) 。本発明についても、前記ピ・シフロール (一般名 ; 塩酸プラミペキソール水和物) 、レキップ (一般名 ; 塩酸ロピニロール) 等のドーパミン D 2 様受容体アゴニストの投与により、まず樹状細胞におけるドーパミン D 2 様受容体が活性化され、これにより、樹状細胞からシグナルを受けたナイーブ T 細胞の T h 1 分化が誘導されて、T h 1 / T h 2 / T h 1 7 のバランスを T h 1 に偏向させるという作用メカニズムが推測される。樹状細胞における D 2 、 D 3 受容体の発現は低レベルであるため、ドーパミン D 2 様受容体アゴニストがナイーブ T 細胞やメモリー T 細胞に直接作用して T h 1 への偏向を誘導した可能性もある。前記ドーパミン D 2 様受容体アゴニストは、多発性硬化症のみならず、T h 2 や T h 1 7 の過剰反応に起因する疾患に対して広く臨床的効果を奏することが期待される。

30

【 産業上の利用可能性 】

【 0 0 4 1 】

本発明の医薬は、T h 2 や T h 1 7 の過剰反応に起因する疾患 (例えば、多発性硬化症、関節リウマチ、自己免疫性筋炎、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、慢性 G V H D , 1 型糖尿病、糸球体腎炎など) の治療又は予防剤として有用であり、また、本発明のスクリーニング方法は、前記医薬を効率的にスクリーニングする方法として有用である。

40

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 4 2 】

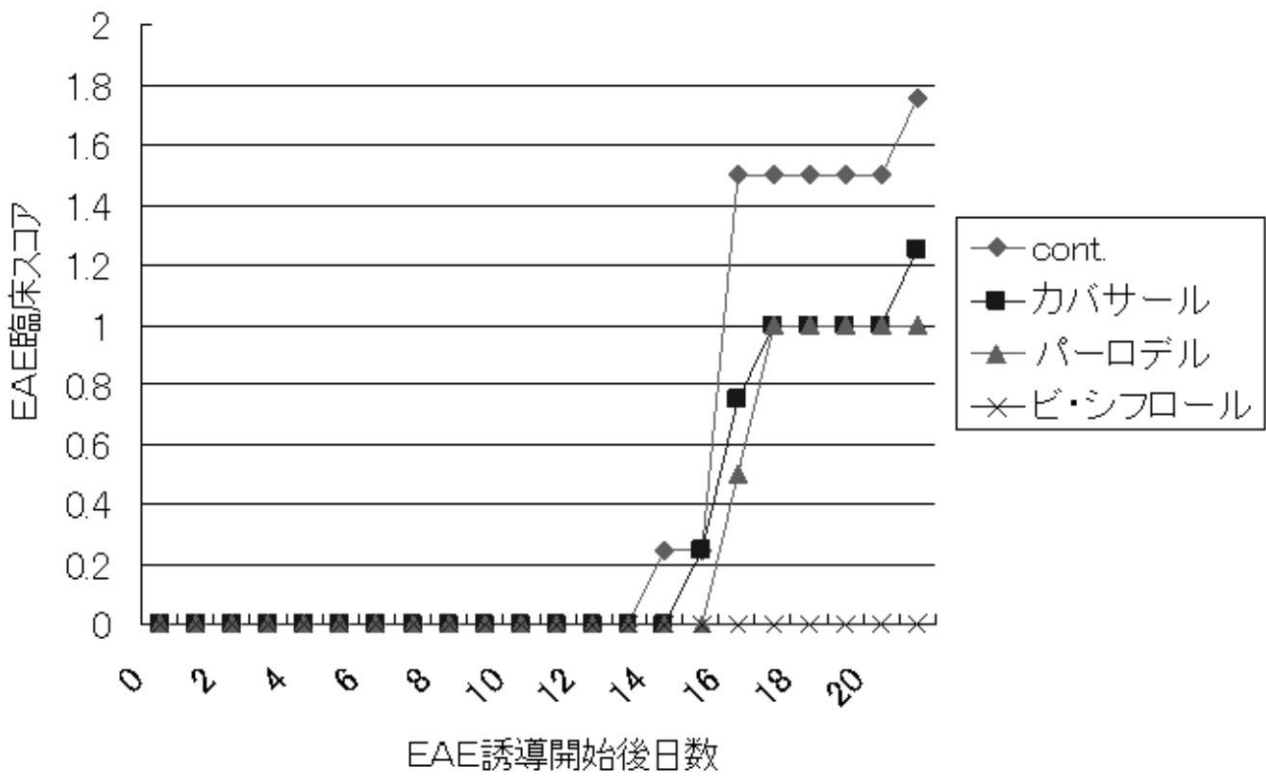
【 図 1 】 図 1 は、ドーパミン D 2 様受容体アゴニスト (カバサール、パーロデル、ピ・シフロール) の、E A E に対する臨床的効果 (予防的効果) を示したグラフである。 (縦軸は各群の E A E 臨床スコアの平均値を、横軸は E A E 誘導開始後の日数を示す。)

【 図 2 】 図 2 は、ドーパミン D 2 様受容体アゴニスト (レキップ) の、E A E に対する臨

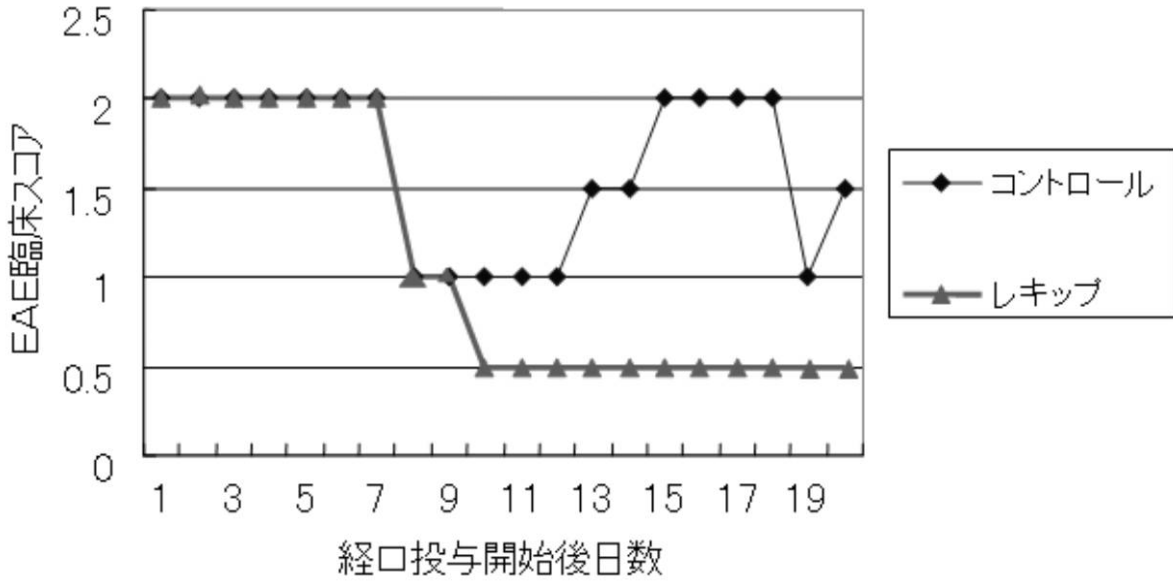
50

床的効果（治療的効果）を示したグラフである。（縦軸は各群のEAE臨床スコアの平均値を、横軸は経口投与開始後の日数を示す。）

【図1】



【図2】



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 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
G 0 1 N	33/15	(2006.01)	G 0 1 N	33/15	Z
G 0 1 N	33/50	(2006.01)	G 0 1 N	33/50	Z

(72)発明者 中野 和久

埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷3 8 埼玉医科大学医学部免疫学内

Fターム(参考) 2G045 AA24 DA17

4C084 AA17 MA13 MA16 MA17 MA23 MA28 MA31 MA32 MA35 MA37
 MA41 MA43 MA52 MA57 MA59 MA60 MA63 MA66 NA14 ZA022
 ZA592 ZA812 ZA892 ZA942 ZA962 ZB082 ZB132 ZB152 ZC192 ZC202
 ZC352

4C086 AA01 AA02 BC13 BC84 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA59 ZA81
 ZA89 ZA94 ZA96 ZB08 ZB13 ZB15 ZC19 ZC20 ZC35