

29P-pm233Q

COX-1/5-LOX 阻害薬の研究

○菅原 雄二¹, 田中 陽一郎¹, 筒井 英之¹, 盛田 康弘¹, 泉本 直樹¹,
金子 ちひろ¹, 橘川 美香¹, 長谷部 光¹(¹東レ医薬研)

【目的】非ステロイド性消炎鎮痛薬は催潰瘍性を有することが知られている。催潰瘍性を回避する目的で開発された COX-2 選択的阻害薬はその使用により心血管イベントのリスク上昇が懸念されている。このような状況下、COX/5-LOX 阻害作用を有するリコフェロンは催潰瘍性を示さないことが臨床試験で明らかにされた。我々は COX-2 阻害による心血管イベントリスクと催潰瘍性の回避を目的に COX-1/5-LOX 阻害構造の研究を行った。

【結果】ビアリアルアゾールを有する COX-1 阻害構造をベースに 5-LOX 阻害作用が期待される各種の部分構造を組み合わせた化合物を合成した。5-LOX 阻害構造として鉄キレート構造を組み合わせた TR-L-104 が優れた COX-1/5-LOX 阻害作用を有し、マウス酢酸ライジング法による評価において経口投与で良好な鎮痛活性を示すとともに、ベサネコール誘発潰瘍モデルマウスの潰瘍面積に影響を与えないことを明らかにした。さらに TR-L-104 の誘導体は神経因性疼痛モデルマウス (Seltzer モデル) を用いた von Frey 試験において抗アロディニア効果を示すことを明らかにしたので報告する。

