

< 医療・創薬・遺伝子・福祉分野 >

発展途上国を市場とするリーシュマニア治療剤の開発

発名の名称：特許第 3057226 号：グルコピラノース誘導体を
有効成分とするリーシュマニア治療剤

出願者：琉球大学 発明者：野中薫雄

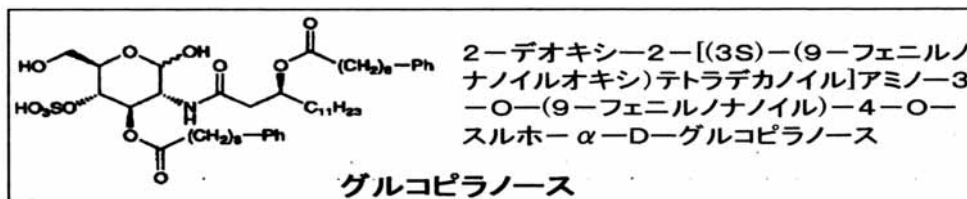
< 発明の背景 >

リーシュマニア症は、吸血性昆虫であるサシチョウバエが媒介するリーシュマニア虫によって惹起される人獣共通寄生虫性の重篤な疾患である。現在、インド、中国、東南アジア、中南米の発展途上国に広く分布し、全世界で約1200万から1400万の患者がいると推定されている感染症であり、WHOが取り組むべき6大疾患の一つとされており、臨床的には内蔵型、皮膚型、皮膚粘膜型がある。



< 発明の概要 >

本発明は、下に示すグルコピラノースまたはその非毒性塩を有効成分とするリーシュマニア原虫に起因する疾患の予防または治療剤と、リーシュマニア原虫に起因するリーシュマニア症の予防または治療剤を請求する発明である。



リーシュマニア症の治療剤としてはアムポテリシンB(Ampohoteriscin B)、フレオマイシン(B leomycin)、インターロイキン2 (Interleukin2)、インターフェロン (Interferon)、ペンタミジン(Pe ntamidine)などさまざまな薬物が使用されているが、いずれも強い副作用があり、リーシュマニア症に対して選択的に作用することによって、より有効性が高く、かつ安全性の高き薬剤の開発が望まれてきた。

本発明は、グルコピラノース及びその非毒性塩の誘導体が、その要望に応えられる薬物であることを見出したものである。

グルコピラノース及びその非毒性塩が、免疫賦活作用(マクロファージ活性化作用、B細胞幼若化作用、非特異的抗体作用、細胞性免疫賦活作用等)及び抗腫瘍作用(インターフェロン誘導活性、インターロイキン産生活性、TNF誘導作用等)を

有することは特公平4-74359や特開平6-4117で開示されているが、リーシュマニア症の予防または治療剤としての有効性は本発明ではじめて見出し、特許となったものである。

< 発明の効果 >

リーシュマニア感染マウスを作出し、感染後6週間経過後、溶解液(55%エタノール・4.5%グルコース)のみを週2回8週間病巣局所注射したコントロール群と、本発明化合物のナトリウム塩を溶解液に溶解したものを30mg/kgを週2回8週間病巣局所注射した薬物投与群の病巣を比較したところ、薬物投与群の病巣の大きさはコントロール群の病巣の約60%程度と感染病巣を効果的に縮小していることが確認された。

< 発明の活用 >

本発明化合物であるグルコピラノース及びその非毒性塩は公知の方法により合成及び誘導体に変換できる。誘導体としては水溶性のものが好ましく、適当な塩としてアルカリ金属(ナトリウム、カリウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン(テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェニルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン等)が上げられる。

このように合成された化合物を有効成分とするリーシュマニア原虫に起因する疾患の予防または治療のための経口投与薬のための錠剤、丸薬、カプセル剤、散剤、顆粒剤から非経口投与での注射剤、外用剤、坐薬等としての創薬利用が期待される。

< 経口投与剤として >

希釈剤や潤滑剤、崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤などの適当な添加剤を加えて製剤した錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤を通常、成人1日1回1mg~1000mgの範囲で効果が期待できる。

< 静脈投与剤として >

非経口利用では、静脈内投与が好ましく、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤で調製試無菌処理をした注射液で、成人1日1回(又は1日1時間~24時間の範囲の持続投与)1mg~100mgの範囲で効果が期待できる。

< その他 >

常法により処方される外溶液剤、軟膏、塗布剤、直腸内投与のための座薬及び膣内投与のためのペサリー等

< 特記事項 >

- ・リーシュマニア症の治療剤としてこれまで利用されてきた薬物はいずれも強い副作用があるが、本発明による化合物の毒性は、SD系雌雄ラットの静脈注射において、LD50値が60~70mg/kgと非常に低く、WHOが求めている発展途上国を市場とするリーシュマニア治療剤の開発が期待できる。