薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
114 (11) 823-846 (1994)

ノルエピネフリン前駆アミノ酸, L-スレオ-ドプスの医薬品開発

勝部純基, ^{*}^a 榎林博太郎, ^b 林 昭, ^c 田中千賀子, ^d 鈴木友和^e
住友製薬株式会社, ^a 〒541 大阪市中央区道修町 2-2-8 榎林神経内科クリニック, ^b
〒153 東京都目黒区中目黒 5-12-8 大阪府立母子医療センター, ^c
〒590 和泉市室堂町 840 神戸大学医学部, ^d 〒650 神戸市中央区楠町 7-5-1
九大生体防御医学研究所, ^e 〒874 別府市大字鶴見字鶴見原 4546

Development of L-threo-DOPS, a Norepinephrine Precursor Amino Acid

Junki KATSUBE^{*,a} Hirotaro NARABAYASHI,^b Akira HAYASHI,^c
Chikako Tanaka^d and Tomokazu SUZUKI^e

Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd., ^a 2-2-8 Doshomachi, Chuo-ku, Osaka 541,
Japan, Neurological Clinic, ^b 5-12-8 Nakameguro, Meguro-ku, Tokyo 153, Japan,
Osaka Med. Center for Maternal & Child Health, ^c 840 Murodo-cho, Izumi-shi
Osaka 590, Japan, Kobe Univ. School of Medicine, ^d 7-5-1 Kusunoki-cho,
Chuo-ku, Kobe 651, Japan and Med. Inst. of Bioregulation,
Kyushu Univ., ^e 4546 Tsurumihara, Beppu 87, Japan

(Received April 22, 1994)

threo-Dihydroxyphenylserine (DOPS) is a synthetic amino acid which can be decarboxylated by L-aromatic amino acid decarboxylase to yield natural form of norepinephrine (*l*-NE), a principal neurotransmitter in both central and peripheral (sympathetic) nervous systems. Like L-Dopa as an agent for dopamine precursor therapy, DOPS was expected to have a potential as an agent for NE precursor therapy.

Previous studies carried out by several groups in early 1970s, however, reached a negative conclusion that *threo*-DOPS was not an effective precursor of NE in the brain because of its low NE-increasing activity and weak pharmacological action.

Since the latter half of 1970s, on the contrary, three Japanese research groups have successfully shown the possibility of DOPS as a useful NE-precursor. That is, Tanaka (Kobe Univ.) showed that *L-threo*-DOPS is the real *l*-NE precursor among four DOPS-enantiomers, and that it has several pharmacological activities such as a slow-onset and long-lasting pressor effect, an inhibitory effect on harmaline-induced tremor and so on. Hayashi and Suzuki (Osaka Univ.) found through the morbidity study on familial amyloid polyneuropathy (FAP) that the progress of the disease develops NE-deficiency (NE-D), that severe orthostatic hypotension in FAP might be due to NE-D, and that L-DOPS has favorable effects on this symptom. Narabayashi (Juntendo Univ.) found that NE-D develops in patients with advanced Parkinson's disease (PD), that a freezing phenomenon in these patients might be associated with NE-D, and that L-DOPS improves the phenomenon.

本総説は、平成6年度日本薬学会技術賞の受賞業績を中心に記述したものである。

Based on these findings, the development of L-DOPS for registration had been undertaken by Sumitomo Pharmaceuticals Co., and an approval was given to it in 1989 as an agent for the treatment orthostatic hypotension in FAP or Shy-Drager syndrome and freezing phenomenon in PD. Preclinical and clinical studies done in the R & D confirmed that L-DOPS markedly restored NE-D and improved related-syndrome in the NE-deficient animals/patients, and that its actions were slow-onset, long-lasting and gentle. The R & D of L-DOPS described in this paper includes studies on industrial production, efficacy pharmacology (mode of action), metabolism and clinical trial of this agent.

Keywords——3,4-dihydroxyphenylserine; norepinephrine; norepinephrine deficiency; amine precursor therapy; familial amyloid polyneuropathy; Parkinson's disease

I. はじめに

神経伝達物質としてのカテコールアミン (CA) の研究は今世紀中頃より始まり、以来、大きな科学研究分野を形成しつつ今日に至っている。CA の中でも norepinephrine (NE) は中枢及び交感神経系の神経伝達物質として最も重要かつ基本的な位置を占めるものである。しかし、その生理的意義の広範さのために、今日でもなお解明すべき研究課題は少なくない。

一方、NE に関連する医薬品としてはレセプターレベルでの刺激剤及び拮抗剤 (agonist/antagonist) が開発製品化されているが、NE 自身としては注射剤がショック時の救命等に用いられているのみである。

L-threo-3,4-Dihydroxyphenylserine (L-threo-DOPS) は合成アミノ酸の一種であるが生体内に広く存在する芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) の基質となり得て、脱炭酸を受け天然型 L-NE に変換され生理又は薬理作用を発揮する物質である。

本剤は経口投与により緩和かつ持続的に NE を生成する薬剤であり、NE 補充による中枢及び末梢 NE 神経機能障害の治療と言う新しい治療概念を提示するものである。

本剤は家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) や Shy-Drager 症候群 (SDS) における重篤な起立性低血圧等の自律神経障害あるいはパーキンソン病 (PA 病) のすくみ症状等の運動障害治療剤として 1989 年に承認されたものである。これらの疾患ないし症状は厚生省指定の神経難病であり十分な治療剤のなかった対象である。

II. 研究開発の背景

1960 年代の PA 病に対する L-Dopa 療法の発見と開発は創薬史上、特筆すべき成果とされている。¹⁾ すなわち PA 病は黒質のドパミン (DA) 神経の変性による DA の欠乏とそれによる支配 DA 神経の機能障害であると解明され、併せて脳内 DA の効果的補充方法として DA の生体内前駆アミノ酸である L-Dopa 投与方法が考案され、前駆アミノ酸補充療法と言う治療概念が提示された。なお、この発見には神経アミン合成経路 (Chart 1) の解明等の当時の神経生化学の進歩が寄与した。

1970 年代前半迄、この概念の NE への適用可能性が主として欧米の研究者により検討された。すなわち NE の前駆アミノ酸に相当する DOPS が基礎実験的に検討されたが、NE 増加量の低さや薬理反応の微弱さから NE 前駆体としての threo-DOPS の有用性については否定的見解が多かった。さらに NE 欠乏と疾病との関係が不明であったことから、その臨床応用の可能性は低いとみられていた。²⁾ このような状況下、本邦の基礎及び臨床医学研究者等により

Chart 1. Biosynthetic Pathway of CA and Conversion from L-threo-DOPS

DOPS の応用可能性を示唆する成績が示され、これと会社の製薬技術が結び付き開発研究が開始され新薬承認に至った (1989)。

III. 本品の基礎薬理学的研究

田中ら (京大, 神戸大医) は中枢における CA の役割を組織化学や神経生理的手法を用いて検討していたが、その成果の 1 つとして青斑核における神経伝達物質として NE を同定することができた。³⁾ この成果の延長上に中枢における NE 神経機能を増強する可能性のある DOPS に注目した。当時、DOPS の NE 前駆作用、特に中枢性 NE 前駆作用については否定的見解が定着しつつあったが、田中らは全面的な再検討を試みた。

すなわち、それまでの研究が必ずしも多角的な分析でなかった点を考慮して、生化学的検討 (NE 量測定) と共に酵素学的及び薬理学的検討 (活性評価) を加え、最終的に本品の有用性について肯定的結論を導いた。

まず DOPS には 4 種の立体・光学異性体 (L-threo-, D-threo-, L-erythro- 及び D-erythro-DOPS) の存在が推定されていたので、このような立体異性を十分に認識して、各種異性体を用いての検討を加えた。⁴⁾

まず threo- 及び erythro-DOPS から生成する各々の NE の薬理活性を摘出ウサギ大動脈条片を用いて検討し、L-threo-DOPS からの NE は天然型 L-NE と同じ活性を示すが erythro-DOPS からの NE は生理的に不活性であることを示した (Fig. 1)。一連の研究結果から各種 DOPS 立体異性体と NE の関係を明らかにすると共に、L-threo-DOPS が真の NE 前駆アミノ酸であること

Fig. 1. Contractile Response of Isolated Rabbit Aorta to NE from *L-threo*-DOPS and *DL-erythro*-DOPS

Fig. 2. Relationship between 4 Enantiomers of DOPS and NE (Newman Projection)

を確定した (Fig. 2).

引き続き本品の脱炭酸酵素 (AADC) に対する酵素学的諸性質を明らかにした.^{5,6} その過程で *L-threo*-DOPS の *in vitro* での脱炭酸酵素反応に対し D 体の DOPS が非競合的阻害作用を示すことを見出し (Fig. 3), *threo*-DOPS の開発に当たってはラセミ体 (DL) より L 体の方が望ましいことを提唱した.^{5,7}

ついで *L-threo*-DOPS の中枢性薬理作用としてマウスのハルマリン誘発振戦モデルに対する効果を検討し、本品がこの振戦を有意に抑制することを見出した (Fig. 4).⁸

すなわち当振戦モデルは抗 PA 病薬のスクリーニング試験にも利用されているが、当振戦がセロトニン (5HT) 前駆体である 5-hydroxytryptophan (5HTP) によって増強され L-Dopa によって抑制されることから、当振戦の発現機序には 5HT 系の亢進と DA 系の抑制が関連するものと言われていた。

Fig. 3. Lineweaver-Burk Plots of the Initial Rate of *L-threo*-DOPS Decarboxylation by Supernatant Fraction of Rat Kidney Homogenate in the Absence or Presence of *D-threo*-DOPS (0.5 and 1.0 mM)

Fig. 4. Attenuating Effect of *L-threo*-DOPS on Harmaline-Induced Tremor in Mice
DOPS was administered 30 min before Harmaline (10 mg/kg, i.p.).

田中らはハルマリン振戦モデル動物の脳内 5HT は著明に増量するが NE 量には変化がないことから NE 系との間の不均衡に起因することを推定した。実際、この振戦が *L-threo*-DOPS の投与で抑制されることを明らかにして NE が抑制的に働くことを示した。⁸⁾

さらに、NE 系神経細胞群である青斑核を電氣的あるいは 6-hydroxy-DA により化学的に損傷 (lesion) したラットではハルマリン誘発振戦が増強されることも見出し、この振戦が脳内 5HT 系と DA や NE のモノアミン系との間の不均衡に起因し、*L-threo*-DOPS の投与による NE 系の亢進により抑制されることを証明した。⁹⁾

L-threo-DOPS の末梢作用として田中らはラット摘出心房標本での強心変時効果^{10,11)}と緩徐な昇圧効果¹²⁾を見出した。著明な昇圧・強心効果を示す NE の前駆体として DOPS には NE と同様な作用の存在が想定された。

しかし先行文献では必ずしも一定の結果が得られていなく、このことも DOPS の有用性を疑問視する理由になっていた。田中らは精密な実験でこれらの作用を検出した。すなわち、ウレタン麻酔ラットに本品を静脈内及び経口投与を行い、大腿静脈にカニューレを繋ぎ血圧を直接的に測定したところ、静脈内投与によっても緩徐で持続的な昇圧反応を示すことが認められた (Fig. 5)。この時、脈拍や心電図には有意の変化はなかった。経口投与では、さらに緩やかな昇圧と持続性が示された (Fig. 5)。本品の昇圧効果は脱炭酸酵素阻害剤、benserazide で消失することから、本作用は確かに DOPS 由来の NE に基づくことが支持された。さらに、この昇圧が 6-hydroxy-DA で化学的に除神経した NE 欠乏病態モデルとみなされるラットでは増強されることも見出した。

なお DOPS を脳室内投与した場合には持続的な降圧効果を示すことも見出した (Fig. 6)。

中枢での NE は降圧性に働くことが既に知られていたが、DOPS を用いることによりこれを確定的に示したと言える。

このようにして得られた基礎薬理研究成果は期せずして臨床グループが進めていた *threo*-DOPS の臨床効果を支持するものとなった。

Fig. 5. Effect of (A) Intravenous (i.v.) and (B) Oral (p.o.) Administration of *L-threo*-DOPS on Blood Pressure in Rats

□, 1.0; ○, 2.0 mg/kg in i.v. Adm. □, 20; ○, 50 mg/kg in p.o. Adm. ●, saline in both Adm. a) $p < 0.05$.

IV. 末梢性NE欠乏病態の発見と *threo*-DOPS との出会い

一度は否定されかけていた NE 前駆体としての *threo*-DOPS の生物活性を一躍クローズアップさせる動きが家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) をめぐる一連の臨床研究から生まれた。これまで 1960 年代から取り組んでいた CA 過敏性周期熱の研究からヒトにおける CA 代謝異常の神秘性に魅せられた阪大第三内科臨床遺伝グループ (林, 鈴木) は 1975 年頃より FAP 患者の示す多彩な自律神経失調症状に注目し始めた。¹³⁾ 本疾患は明らかに優性遺伝病でありながら一般に遅発性で, 30 才前後で発病し徐々に進行して 40 才前後で大部分が死亡するという悲惨な経過をとる。すなわち臨床的に重症度第一期 (下肢の異常知覚, 便秘, 下痢等はあるが毎日の生業に従事できる), 第二期 (立ちくらみ, めまい, 失禁等が加わり生業従事は困難であるが, まだ入院適応はない), 第三期 (身のまわりのことは何とかできるがほとんど終日臥床し入院を必要とするものから悪疫質に陥った末期まで含む) に分類することができる。22 名の患者の臨床症状を重症度別に纏めると表 (Table I) のようになる。¹⁴⁾

本疾患はその後, 沈着したアミロイド蛋白の解析から血漿トランスサイレチン (旧名プレアルブミン) 変異種に基づくことが明らかにされたが (荒木ら, 1983),¹⁵⁾ 表のごとく臨床症状の大部分は一貫して末梢神経及び自律神経失調症候である。

そこで数家系の患者及びその家族について CA 代謝異常の裏付けとなる生化学的指標が調べられた。¹⁶⁾ そのあらましは表のごとくで (Table II), 尿中及び血中 CA 量, さらに血清 DA-β 水酸化酵素 (DBH) 活性は, 未発症者については健康者とあまり差はないが, 発症後は重症度の進展と共に CA 量及び DBH 活性ともに減少する傾向がみられ, 第三期の患者では CA, 特に

Fig. 6. Effect of Intracerebroventricular Administration of *L-threo*-DOPS on Blood Pressure in Rats

●, saline. □, 20; ○, 40 μg/animals. a) $p < 0.05$.

NE 欠乏状態にあることが明らかになった。しかも臨床経過から見てもこれら CA 欠乏はすべて末梢性で、少なくとも中枢での欠乏を示唆する徴候は見られなかった。

また、図 (Fig. 7) は重症度第三期にある本症患者について行った体位変換テストの成績を示したもので、本症患者では起立前の血中 NE 濃度が正常人に比べて低だけでなく体位変換に

TABLE I. Summary of Clinical Features in 22 FAP Patients

	Stage 1	Stage 2	Stage 3
Number of patients	5	5	12
Male	2	4	7
Female	3	1	5
Average age (years)	30	36	43
Average duration of illness (years)	3	4	8
Number with:			
Neuropathy (legs)	5	5	12
Weight loss	4	5	12
Constipation and diarrhea	4	4	12
Sexual impotence	0	4	7
Urinary and/or fecal incontinence	0	4	11
Hypohidrosis	0	3	12
Orthostatic hypotension	0	5	11
Conduction disturbance of heart	0	3	12
Skin ulcer	0	4	11
Abnormal pupils	0	3	5
Cachexia	0	0	12

Fig. 7. Plasma NE Level, Pulse Rate and Blood Pressure Change by Postural Change in FAP Patients (●) and Normal Subjects (○)

A, lying; B, sitting; C, standing.

TABLE II. Excretion Rates of CA in Urine, NE Levels in Plasma and DBH Activity in Serum from Normal Subjects, Subjects at Risk and FAP Patients

		Normal subjects	Subjects at risk	FAP patients		
				Stage 1	Stage 2	Stage 3
CA in urine (μg/d)	E	5.6±0.5 (26)	5.0±0.5 (11)	7.4±1.4 (5)	3.0±0.5 (3)	2.3±0.6 ^d (9)
	NE	35.4±4.0 (26)	45.5±5.0 (11)	44.3±3.9 (5)	29.2±11.2 (3)	14.0±3.2 ^c (9)
	DA	229±13 (15)	215±27 (10)	248±28 (4)	123±11 (3)	139±26 ^c (9)
Plasma NE level (pg/ml)		303±32 (9)	239±46 (5)	349±39 (7)	235±58 (5)	150±50 ^b (5)
Serum DBH activity (I.U.)		25.0±4.1 (19)	12.7±2.4 (14)	22.4±7.1 (5)	20.4±7.6 (5)	3.7±0.8 ^a (11)

No. of subjects: a) $p < 0.05$; b) $p < 0.02$; c) $p < 0.005$; d) $p < 0.001$. E, epinephrine; NE, norepinephrine; DA, dopamine.

伴う増加がまったく起こらないという特徴があった。^{16,17)} この結果は本症患者を苦しめる起立性のめまい、あるいは失神発作の成因が NE 欠乏状態に基づくものであることを明確に裏付けるものであり治療面から NE 補給と言う課題が浮かび上がってきた。

そのために、CA 生合成に関する主及び副経路上の各種代謝物 (Chart 1) の効果が詳細に検討された。まず、直接 NE を投与した結果を図 (Fig. 8) に示す。CA 過敏性周期熱患者への NE 負荷試験の経験から、図示のような割合で NE を静注しながら血圧に対する影響を見たところ、ほとんど反応を示さない正常人とは対照的に患者ではいずれも例外なく著明に血圧上昇作用を示し、静注を中止すると速やかに投与前の値に回復するという現象が観察された。^{18,19)} これは本症患者の *denervation supersensitivity* (DS, 脱神経性過敏) を示すもので、一方で NE 欠乏状態を、他方では NE に対する受容体の感度上昇、より正確にはその数の著明増加を示唆している。したがって、このような患者では NE の直接補給は単に危険だけでなく長期にわたる治療と言う目的にも適していないことが明らかになった。また副経路上の NE 前駆物質で *false neurotransmitter* (疑性神経伝達物質) として知られるオクトパミンの投与では NE の場合と本質的には同じで、断念せざるを得なかった。^{18,20)} 一方、L-Dopa についても検討されたが本症末期の患者では増量する DA を NE に転換する DBH が著しく低下しているため、NE の増量に結びつかなかった。²⁰⁾

1975 年頃、思いあぐんでいた阪大内科グループに聞こえてきた天の声は、*threo-DOPS* に関する永津俊治教授 (当時東京工大、現藤田保健衛生大) の助言であった。この物質は本来、生体には存在しない物質であるが生体内 AADC の働きで直接 NE に転換されると言う事実が知られていた。

そこで Aldrich 社より DL-*threo-DOPS* を試薬の形で購入し予備的に臨床試験を試みた。すなわち患者及び正常者、各 2 名への本品の点滴静注 (200 mg/120 min) は患者にのみ緩やかで持続的な昇圧効果をもたらすことが見いだされた。^{18,20,21)} それまでの *threo-DOPS* に関する薬理実験が主として正常動物で実施されていたために明瞭な反応として捉え難いうらみがあったが、DS の存在する FAP 患者を対象としたことにより本品の効果を明確に検出できたものと言え、*threo-DOPS* の臨床的有効性を示す最初の例となった。

このようにして DL-*threo-DOPS* の効果を発見することができたが、当時、試薬としてしか入手方法のなかったこの薬剤を用いて臨床研究を継続することは極めて困難であった。²²⁾ この時、幸いにも住友製薬から L-及び DL 体の *threo-DOPS* サンプルの合成等の研究協力が得られる運びとなった。

当初、DL-*threo-DOPS* を用いて臨床研究を重ねて DOPS の効果を再確認すると共に真の有効成分である L-*threo-DOPS* の大量合成の成功を待って FAP 患者に対する経口投与の成績が得ら

Fig. 8. Effect of Infused Dilute NE on Blood Pressure in 4 FAP Patients (●, Mean + S.E.M.) and 4 Normal Subjects (○, Mean - S.E.M.)

れた (Fig. 9).²³⁾

すなわち, *L-threo*-DOPS 血中濃度の緩徐な上昇に続き血漿 NE 値と平均血圧の上昇がみられ, 7—8 時間目をピークとしてこれらの値は徐々に下降し, 約 12 時間で投与前値に戻った。

この間, 血漿 DBH 活性にはまったく変化がみられなかった。一方, 正常者では患者と同様に血漿 DOPS の上昇とそれに続く NE の上昇が見られたが, 生物活性の指標としての血圧上昇や脈拍の変化は認められなかった。

一方で安定同位元素標識 [^{13}C , D]-*L-threo*-DOPS を用い *L-threo*-DOPS の神経薬理学的作用機序を検討した。²⁴⁾ すなわち自律神経障害 (起立性低血圧症状) を呈する FAP 患者と未だ顕在化していない FAP 患者各 1 例に, 標識 DOPS を点滴静注負荷後, 血漿中の標識 NE と内因性 NE を個別に定量した。前者では標識 NE により顕著に NE が補充され総 NE 量としてほぼ正常レベルに達していること及び点滴終了直前の起立試験により増加する NE の多くは標識 NE であることが見いだされた。一方, 後者の患者では標識 NE の寄与は少なかった (Fig. 10)。

これらの所見から本品が確かにヒトの体内で NE に変換され薬理作用を発揮すること及び *L*-

Fig. 9. Effect of Single Oral Administration of *L-threo*-DOPS (300mg) on Plasma DOPS Concentration, Plasma NE Level and Mean Arterial Pressure in 7 FAP Patients

Fig. 10. Time Course of Plasma Endogenous and Labelled NE Concentrations during Infusion of [^{13}C , D]-*L-threo*-DOPS (100mg)

(A) Case A, a FAP patient who manifested orthostatic hypotension (OH). (B) Case B, a FAP patient who did not manifest OH.

Endogenous NE, ■, labelled NE, □.

threo-DOPS 由来の NE が刺激に応じ神経終末から放出され神経伝達物質として機能することが示唆された。

この FAP を対象とする *L-threo*-DOPS の臨床研究は、この疾患の根本的な治療には結びつかなかったが患者を苦しめる種々の自律神経症状、特に起立性低血圧に基づく失神発作からの解放に役立った。さらに重篤な起立性低血圧に対する本品の効果は、その後に実施された SDS や糖尿病性ニューロパチーの臨床試験でも確認され、特に最近、見い出された遺伝性の DBH 欠損症患者^{71,72)}に対し本品が劇的かつ持続的な効果を示すことが立証され、ここに *L-threo*-DOPS の末梢性 NE 欠乏病態に対する本格的な治療法が確立された。

V. 中枢性 NE 欠乏病態の発見・解明と DOPS の適用

1970 年代に入り本邦においても PA 病に対する *L*-Dopa 療法が導入され PA 病治療に画期的な進歩がもたらされた。

榎林 (順天堂大医) は 1950 年代から脳定位手術法の開発や *L*-Dopa 療法の導入等、PA 病の治療研究に関与すると共に PA 病の病因・病態について多角的な分析を試みてきた。その過程で以下のように PA 病は DA 神経系のみならず NE 神経系の変性も包含する広範な CA 神経変性疾患と捉えるべきとの考えに至った。²⁵⁾

すなわち PA 病は緩徐な進行性を示す慢性変性疾患であり、その病変の座が黒質緻密層 (substantia nigra pars compacta, SNc) にあることは古くから知られていたが、同時に青斑核 (locus ceruleus, LC) もまた変性を示すことが指摘されている。SNc は DA 駆動性であり、LC は NE 駆動性であるが、PA 病においては前者 (SNc) の病変が本病の診断と表裏をなす基本的な所見であるのに対して、後者 (LC) の病変は陳旧の古典的 PA 病症例には必ず見られるが、若年発症例 (juvenile parkinsonism, JP) には少ないことが報告されている。

PA 病を臨床的に長期観察すると、固縮と振戦を主とする症状は一侧の上下肢のいずれかより発症し、緩慢に数か月―数年の間に反対側に拡大し、これらの症状による運動障害は次第に全身的に重度化してくる。固縮と振戦に加えて広く無動症と呼ばれる症状もまた重要である。Yahr stage はこのような進行性の重度化の過程を最も明快に示している。

上記の運動症状は *L*-Dopa 及び DA 作動薬によって、あるいは定位手術を巧みに組み合わせることで治療することによって著明に改善・消失させることが出来る。

しかし発症後 7—8 年以上経過した、いわゆる陳旧期症例においては上記の治療によって固縮と振戦等が十分に改善・治療された状態にあっても、なお、1) 歩行障害、ことにすくみ足と呼ばれる足の踏みだしが困難となる症状、2) 体幹の不安定さ、倒れ易さ、姿勢反射の消失、3) 情動面における活性の低下、4) 鬱傾向、5) 自律神経症状等が次第に前景に出てきて深刻化してくる。これらの症状に対しては原則的に *L*-Dopa や DA 作動薬による治療は無効であり、*L*-Dopa の一層の増量は 1), 2) の症状をむしろ増悪させることがしばしば経験されている。

榎林はこのような陳旧期になって顕在化してくる症状を DA 代謝の低下に加えて NE 代謝の低下が加わってくることがその原因ではないかと作業仮説を立てた。その理由の 1 つは NE 駆動性である LC の選択的な細胞変性・脱落が陳旧 PA 病症例の剖検脳で恒常的に見られると言う病理学的考察に基づくものである。さらに当仮説は PA 病に関する以下の病態生化学研究からも支持された。すなわち、榎林・永津 (東京工大) らは共同で CA 代謝異常を代謝酵素群の検索 (PA 病死亡患者剖検脳) から解明する研究を展開してきた。まず、CA 代謝系の律速酵素であるチロシン水酸化酵素 (TH) 活性には高度な低下があり、これが PA 病の発症の第一義的原因と考えられた。AADC については低下を示さない例もあり全体の平均値では有意の低下

TABLE III. Catecholamine-Related Enzyme Activities in Major Brain Regions from Parkinsonian Patients and Control Subjects

Enzyme	Brain region	Parkinsonism	Controls
Tyrosine hydroxylase	Caudate nucleus	0.89 ± 0.35^a (8)	10.22 ± 2.82 (7)
	Locus ceruleus	6.54 ± 3.52^a (7)	36.00 ± 6.32 (4)
Amino acid decarboxylase	Caudate nucleus	7.55 ± 3.09 (8)	8.60 ± 5.08 (4)
	Locus ceruleus	22.73 ± 7.06 (6)	9.35 ± 6.28 (5)
Dopamine hydroxylase	Locus ceruleus	23.3 ± 8.4^b (4)	188 ± 76 (2)

Activity (pmol/min/mg protein): a) $p < 0.01$, b) $p < 0.05$: (no. of samples).

TABLE IV. DBH Activities in CSF and Serum from Parkinsonian Patients and Control Patients

Subjects (no.)	Age (years)	Sample	DBH activity ($\mu\text{mol/min/l}$)	DBH CSF/serum correlation ratio
Control patients ^{a)} (49)	43.4 ± 2.4	CSF	0.151 ± 0.014	0.1778
		Serum	41.8 ± 4.4	
Parkinsonian patients (31)	49.2 ± 2.7	CSF	0.0090 ± 0.0016^c	0.0104
		Serum	31.7 ± 2.9^b	

a) Those devoid of neurological disorder. b) $p < 0.05$, c) $p < 0.001$.

が示されなかった。一方 DA から NE への変換酵素である DBH の有意な活性低下が見い出された (代表的な部位における活性低下を Table III に示す)。さらに現存患者の脳脊髄液 (CSF) 中の DBH 活性の測定を試み著明な低下を見出した (Table IV)。^{26,27)} このような活性低下が罹病期間の長期化につれ顕在化することも認められた (Fig. 11)。²⁸⁾

PA 病患者の脳で NE 代謝についても低下の報告があり (Riederer, 1977)²⁹⁾ PA 病における NE の欠乏病態はほぼ確実となった。

このような NE 欠乏症に対し NE の補充が好ましい効果をもたらすものと期待された。折しも末梢性 NE 欠乏症状に対する *threo*-DOPS の有用性が阪大グループの研究により示唆されていたので中枢性 NE 欠乏病態に対しても同様に DOPS の検討が促された。

まず少数例の PA 病患者に対し経口投与の DL-DOPS が試みられ、すくみ症状を中心に本品の改善効果が認められた (Table V)。^{28,30)}

この結果は、これらの症状が NE 代謝の障害と低下に由来することを DOPS の臨床効果面か

Fig. 11. DBH Activities in CSF from Patients with Parkinson's Disease

Parkinsonian cases with history of more than 5 y, and those of less than 5 y. $p < 0.05$.

TABLE V. Effect of DL-threo-DOPS Treatment in 7 Cases with Parkinsonism and 2 Cases with Pure Akinesia

Case (Age & sex)	Diagnosis (Duration & disease)	Clinical effects					
		gait	Freezing in speech	writing	Akinesia in general	Rigidity & tremor	Psychic sphere
1 (57, M)	PA (12 y)	A	A	A	A	B & B	A
2 (73, M)	AK (2 y)	A	A	A	X	X & X	A
3 (58, M)	PA (9 y)	A	A	B	B	B & B	B
4 (53, F)	PA (10 y)	C	C	C	C	X & X	C
5 (47, F)	JP (20 y)	B	X	X	B	X & A	X
6 (74, M)	JP (50 y)	A	B	C	A	B & B	A
7 (57, M)	PA (1 y)	X	D	C	C	C & C	C
8 (65, M)	PA (15 y)	A	C	B	A	C & X	D
9 (65, M)	AK (1 y)	B	C	X	B	C & C	D

PA, Parkinson's disease; JP, Juvenile parkinsonism; AK, Pure akinesia. A, Marked improvement; B, moderate improv.; C, slight improv.; D, no change; X, no sympyom even before treatment. Dosage, 1200 mg/day except case 1 (2400 mg) and case 2 (1800 mg).

ら裏付けるものであった。DOPS の臨床効果はその後 L-threo 体の確保を待ってさらに本格的に検討された。まず本品の薬物動態、特に中枢性の NE 補充効果増強を想定して末梢性脱炭酸酵素阻害剤 (DCI) の存在下の動態が検討され予期した結果を得た。³¹⁾ 一方、有効性については最終的には第 3 相比較試験で 1) すくみ足を中心とする歩行障害の軽快・改善、姿勢不安定の改善、2) 情動面の活発化とそれに伴う表情の活発化及び鬱傾向の改善、3) 発声 volume の増大、4) 低血圧傾向の改善等で有効性が確認された。しかし L-Dopa が奏効する固縮、振戦に対しては DOPS の治療効果は少なかった。すなわち臨床治療上、DOPS と Dopa は相補う効果を示すことが明らかにされた。

以上のような DOPS 療法の開発は中枢性 NE 欠乏病態の補充・改善と言う治療概念を提示する最初の成功例となったが、その効果分析は PA 病及びその進行増悪する機序についても以下の考察を導くものとなった。

(1) 古くから PA 病症状として記載されてきた DA 代謝障害による固縮や振戦、無動症に加えて、陳旧期においては前述のような姿勢・歩行障害、情動面の低下等が加わり障害度が重度化してくることは、本来の DA 障害に加えて NE 代謝の障害が次第に重要な役割を演じてくる事情を示唆している。PA 病において症状が進行性に増悪、重度化する理由の一部は代謝障害の範囲の拡大にあると考えられる。

(2) JP 例では、L-Dopa を中心とする治療を適切に行えば、発症後 15—20 年にわたって病状の増悪は成人 PA 病に比して遙に緩慢でありほとんど停止性 stationnal に見える症例も少なくない。一方、古典的 PA 病症例では適切な治療を行ってもなお病像は着実に進行・増悪する。JP はその病理所見や薬理学的な分析から比較的純粋な DA 系の障害と考えられ、この病態を反映して JP に対する DOPS の効果は極めて限られたものであった。

(3) 老年発症の症例ほど NE 代謝系の障害によると考えられる症状の比重が大きい。

VI. 医薬品化開発研究

先述のような基礎、臨床医学研究成果を背景に本品の本格的な新薬開発研究が住友製薬(株)によって開始された。

1. 化学合成研究(大量経済的製法の確立) DOPSの最初の合成報告は1919年に遡るが³²⁾ *threo/erythro* 体の判別合成法報告は1954年(Merck社)³³⁾そして存在可能性のある4種の光学活性体の判別合成は1975年のRoche社による報告が最初である。³⁴⁾

本品は比較的、簡単な構造ではあるが、その性質から高品質の本品を大量かつ経済的に製造することは容易でなかった。しかし本品の開発及び製品化に当たってはこれらの課題の克服が必須であった。すなわち本品の毒性が低いこと($LD_{50} > 10$ g)と想定1日臨床用量(数百mg)から100kgを超える大量の開発用サンプル(安全性、安定性、臨床試験用等)の確保と上市後のトン(ton)規模の製品提供に耐える大量製法の確立が必要であった。

一方、経済性課題も重要であった。すなわち開発段階では高額なサンプル費用は開発続行を困難にするので早期に製造費低減が必要であり、かたや商業段階では本邦の薬価制度下での、想定1日薬価の中で採算性を確保する高度な経済性達成が要求された。³⁵⁾

このような状況下、工業的製造法の確立研究に努め、以下のように所期の目的を達成した。本品の製造法検討におけるポイントは(i)単一 enantiomer である *L-threo* 体の効率的取得法、(ii)非酸性条件下では極めて簡単に空気酸化を受けるカテコール核の効果的な保護及び脱保護法の検討であった。因みに先行のRoche社法では *threo/erythro* 体分離をジシクロヘキシルアミンとの付加塩で分別再結晶化することにより果たし、さらに光学分割はエフェドリンとのジアステレオマー塩で果たしている。カテコールの保護にはベンジル基が採用され最終的に還元的に脱保護されているが、分子量の大きな保護基を二重に用いる点で反応容積効率が低い欠点がある。

住友製薬では広範な反応経路、条件の研究検討を行った結果、最終的にChart 2に示す製造経路を得た。本法には以下の特徴がある。(i)DOPS基本骨格構築に最も簡単なアルドール反応使用、(ii)アルドール反応条件(溶媒、温度等)により *threo/erythro* 体の選別合成が可能、(iii)原料自身のメチレン基をカテコールの保護基として有効利用し、藤田-富士法($AlCl_3/RSH$)³⁶⁾の採用により選択的な脱保護、(iv)工業的光学分割と不要光学異性体のラセミ化・再利用、(v)各工程における好収率。特にアルドール反応における *threo/erythro* 体の選別合成法や不要D体

Chart 2. Industrial Process of *L-threo*-DOPS

Chart 3. Selective Synthesis and Racemization of DOPS Skeleton

のラセミ化再利用法については反応中間過程である *shiff base* (Chart 3) の溶解性等の性質がうまく利用されている。なお本技術に対しては 1990 年度有機合成協会賞が大橋らに与えられた。³⁷⁾

2. 特性解明のための薬効薬理研究 本品の医薬品化開発のためには臨床成績を裏付ける基礎薬効薬理検討が必要であった。すなわち NE 前駆体である本品の医薬品としての作用特性を体系的に検証していく課題があり、その取り組みのためには以下の複数の側面からのマトリックス的検討が必要であった。

(i) NE 前駆体としての本品の生化学的検討 (酵素学的性質、組織 NE 量に対する作用、分布代謝等) と薬理学的検討 (NE 神経機能に対する作用)、(ii) 末梢作用と中枢作用検討、(iii) 正常動物に対する作用と NE 欠乏動物に対する作用検討。特に先行文献における本品に対する否定的見解との食い違いをどのように説明するかが問われた。

2a. 酵素学的性質 (L-Dopa との比較) —本品の各種組織由来 AADC (マウス、ラット：各腎臓、脳) に対する基質親和性 (K_m 値) と最大反応速度 (V_{max}) を L-Dopa と同時比較した (Table VI)。³⁸⁾

基質親和性は両者ほぼ同等であったが本品の最大反応速度は L-Dopa に比し非常に低く、例えばマウス、ラット脳由来 AADC 標本では各々、約 1/25、1/100 であると判明した。この性質が結果的に本品の特性を形成するものと考えられた。すなわち CA 前駆体作用を L-Dopa と比較する時、動物実験的には本品の作用の微弱さの原因となるが臨床的には緩徐な本品の性質に繋がるものと考えられた。

TABLE VI. Enzymatic Parameters (Apparent K_m and V_{max} Values) of Decarboxylase (AADC) for Both L-threo-DOPS and L-Dopa

	K_m (mM)			
	Brain		Kidney	
	Rat	Mouse	Rat	Mouse
L-threo-DOPS	1.3	0.4	1.2	0.4
L-Dopa	2.0	0.3	2.0	0.4
	V_{max} (nmol/min/mg)			
	Brain		Kidney	
	Rat	Mouse	Rat	Mouse
L-threo-DOPS	0.08	0.08	0.50	0.07
L-Dopa	8.3	1.9	33	1.8
Ratio (DOPS/Dopa)	1/104	1/24	1/66	1/26

Enzymes: supernatant fractions of both rats (brain, kidney) and mice (brain, kidney).

因みに L-Dopa の臨床においては末梢組織での急速な DA の生成を抑制するために、末梢性脱炭酸酵素阻害剤 (DCI) との合剤が考案されて副作用の軽減と臨床用量の節減が果たされている。すなわち L-Dopa の脱炭酸反応速度は臨床的には高すぎることを示唆するものである。一方、基質親和性がほぼ同等である点も臨床的に好都合であった。すなわち対象となる PA 病において L-Dopa と併用される場合に、本品は L-Dopa と AADC を共用することが出来るものと考えられた。

2b. 末梢性 NE 前駆体作用——まず NE 量に対する作用において、本品は各種末梢組織の NE 量を有意に増加させた (マウス心臓,³⁹⁾ ラット腎臓⁴⁰⁾). さらに DBH 阻害剤である FLA-63 により作成した NE 欠乏マウスでの心臓及び腎臓 NE 量は本品により大きく回復、増強された。

本品の末梢性薬理作用としては昇圧作用や強心変時効果 (田中ら) が見い出されていたが、これらが本品の起立性低血圧に対する臨床効果発現に寄与しているもの (血圧全体のかさ上げ効果) と考えられる。一方、起立性低血圧症状には反射性調節機構の障害も一因とされている。この点について佐藤 (東北大薬)⁴¹⁾ は起立性低血圧症のモデルとされる傾斜板法を用い本品の改善効果を裏付ける成績を得た。すなわち hexamethonium 処置ラットで頭部を 60 度持ち上げる体位変換で惹起される血圧下降は本品の投与により有意に拮抗された (Fig. 12)。臨床病態にさらに近いものとして、神経毒 DSP-4 前処置による NE 欠乏ラットでも同様な起立性低血圧モデルを得て本品の効果を検討し同様な血圧降下拮抗作用を認めた。その他、本品にはラットでの脳血流増加作用⁴²⁾ や利尿作用⁴⁰⁾ が見い出されたが、これらの作用も臨床的に好ましく作用するものと考えられた。

Fig. 12. Attenuating Effect of L-threo-DOPS on Postural Hypotension in Hexamethonium-Treated Rats

Basal B. P.: ○, contro (104 ± 5); ◇, 10 min (167 ± 5)^{a)}; ▽, 30 min (165 ± 4)^{a)}; ▼, 60 min (165 ± 3)^{a)}; ◆, 90 min (146 ± 4)^{a)}. a) $p < 0.01$.

Fig. 13. Correlation between Brain and Serum Concentrations of (A) L-threo-DOPS and (B) L-Dopa 1 h after Intraperitoneal Injection of Various Doses of Each Drug
(A) brain/serum: 0.04. (B) brain/serum: 0.17.

2c. 中枢性 NE 前駆体作用 (正常動物) ——中枢 (脳) NE 量に対する DOPS の作用については 1960 年代から研究がなされていたが立体構造が明確な光学活性体を用いて研究を行ったのは佐野ら (阪大医, 1973)⁴³⁾ や Bartholini ら (Roche, 1974, 1975)^{44,45)} が最初であった。しかし両グループ共にほぼ同様な否定的結論を導いた。すなわち L-threo 体である本品を投与しても脳内 NE 量の増加は僅少又は negligible であるので本品の有用性は期待されなかった。さらに Bartholini ら⁴⁶⁾ は DL 体の本品投与によるわずかな脳内 NE 量上昇も DCI, benserazide 併用により消失するという結果からも、当上昇 NE は末梢性の脳血管内皮細胞由来と推定して中枢性を否定した。

一方、佐野ら、Bartholini らは同時実験した L-erythro-DOPS の方は顕著な NE 量 (非生理的 d 体) 増加作用を示すことから疑性神経伝達物質の前駆体療法剤として応用可能性が想定されるとした。

このような否定的見解のある中で、著者らは以下のような検討を行い肯定的結論を導いた。

まずサルを含む各種動物で脳内移行性をラベル体 (¹⁴C-L-threo-DOPS) を用いて検討し、これを確認した。⁴⁷⁾ この移行性を L-Dopa と比較するためにマウスに本品を腹腔内投与後、1 時間目における血清および脳内濃度を測定し両者の濃度比を求めた (Fig. 13)。本品の値は 0.04 であり L-Dopa に比べ約 1/4 と低いがアミノ酸としては同レベルと考えられた。³⁸⁾

なお鬼頭ら (広大医) もラット線条体透析膜法 (生体動物) を用い、末梢投与した本品が投与量に依存して脳内に増加することを認めた。⁴⁸⁾

次に脳内 NE 量に対する本品の効果の弱さは先述の脱炭酸速度の遅さから説明可能であった。すなわち、緩徐に生成する NE は生体内恒常性機構により速やかに代謝されるので NE 蓄積量としては高値を示さないと考えられた。そのため、本品の効果は代謝酵素阻害剤存在下で NE 量を測定するか、脳内における NE の安定代謝体である 3-methoxy-4-hydroxyphenylenglycol (MHPG) を指標として検討すべきと考えられた。マウスでの nialamide 併用実験 (Fig.

Fig. 14. Effect of *L-threo*-DOPS with or without Nialamide on NE Levels in Mouse Whole Brain

a) $p < 0.05$ vs. control, b) $p < 0.05$ vs. DOPS without nialamide.

Fig. 15. Effect of *L-threo*-DOPS on MHPG Levels in Mouse Whole Brain

a) $p < 0.05$ vs. control.

14) や脳内 MHPG 測定実験 (Fig. 15) は本品の代謝回転促進作用を示唆した。³⁸⁾ さらに本品の中枢性 NE 前駆作用に及ぼす benserazide の効果についても、その至適用量の選択により増強効果として発揮されることを示した。⁴⁹⁾

ヒトで中枢性 NE 量増加作用を証明することは困難であるが本品投与後の脳脊髄液 (CSF) 中の NE 量については若干の検討報告がある。これまでのところ、明確な NE 量増加報告はないが近藤ら (順天堂大医)⁵⁰⁾ は MHPG, HVA, c-AMP の有意の上昇を、また東儀ら (岩手医大) は抱合体を含む全 NE 量の有意な増加を報告しており、ヒトでも代謝回転の亢進が示唆されている。⁵¹⁾

一方、本品の中枢性薬理作用としては抗ハルマリン作用 (田中ら)、藤原ら (福岡大薬) によるラットの scopolamine 誘発記憶学習障害モデルでの本品の改善効果⁵²⁾ あるいは著者らによるオペラント行動に対する効果が見い出されている。⁵³⁾ いずれも本品の中枢 NE 神経系の賦活作用を示唆している。

2d. 中枢性 NE 前駆体作用 (NE 欠乏動物) ——本品の NE 前駆体作用は NE 欠乏動物の低下した NE 量を正常に回復させる作用 (補充作用) 及び NE 低下による NE 神経機能異常を改善する薬理作用において、より顕著に発現するものと考えられた。特に NE 欠乏状態において想定されるレセプターの過感受性の存在は本品の薬理作用を増強するものと考えられた。

このようなモデルでの本品の効果は、本品の臨床効果に相応するものと考え、各種の NE 欠乏動物モデル (Table VII) を用いて検討し、以下のように予期した結果を得た。

各種 NE 欠乏ラットで本品は低下した脳 NE 量を顕著に回復させたが、その作用は MHPG においてさらに顕著であった (仙波ら,⁵⁴⁾ 東京医歯大)。DSP-4 による NE 欠乏ラットの線条体及び視床下部の低下 NE 量も本品は有意に回復させた (檜林ら⁵⁵⁾)。

Tetrabenazine あるいは reserpine 処置による NE 欠乏マウスで発現する体温下降や眼瞼下降 (ptosis) は本品の投与により有意に拮抗された (Fig. 16)。この拮抗作用は MAO 阻害剤 nialamide や NE 取り込み阻害剤 imipramine により増強された。この時、生化学的に低下した NE も有意に回復させた。^{56, 57)}

FLA-63 処置により特異的に NE を欠乏させたマウスで本品は nialamide 併用により有意な運動量増加作用を示した (Fig. 17)。この際 control 値の約 40% に低下した NE 量を前値に回復

TABLE VII. NE Deficient Animal Models Prepared by Several Types of Agents

Amine depletor	Enzyme inhibitor	Chemical neurotoxin
Reserpine, Tetrabenazine	α -Methyltyrosine (Tyrosine hydroxylase), Fusaric acid, FLA-63 (DA- β -hydroxylase)	6-Hydroxy-DA, MPTP, DSP-4

Fig. 16. Reversal of Tetrabenazine-Induced Pto-sis by L-threo-DOPS

○, control; ●, 200 mg/kg. i.p.; ▲, 400 mg/kg. i.p.; ■, 800 mg/kg. i.p. a) $p < 0.05$ vs. control.

させた。⁵⁸⁾ FLA-63 による NE 欠乏ラットにおける本品の NE 前駆体作用を福居ら (京都府立医大) は蛍光組織化学法を用い、脳前頭葉皮質部位で証明した。⁵⁹⁾

2e. 本品の作用機序・作用様式——本品の作用機序に関連して intraneuronal action の有無に関心がもたれた。[³H] 標識の本品を用いた実験で本品のシナプトゾームへの取り込みが示された (田中ら⁶⁰⁾)。

永津ら (名大医) はヒト大脳皮質シナプトゾームを用いて本品の取り込み機構を検討した。⁶¹⁾ これら取り込み実験成績と先の安定同位元素標識 DOPS を用いる臨床薬理試験 (鈴木ら²⁴⁾) の結果と併せ考えると、本品の一部は神経細胞に取り込まれ、そこで神経インパルスに応じ NE が生成ないし放出されると言う神経生理的機序の存在が示唆された。

その他、本品は神経終末部から NE のみならず DA や 5-HT の遊離促進作用及びアセチルコリン遊離抑制作用 (田中ら⁶⁰⁾) あるいは MAO-A, B 阻害作用 (永津ら⁶²⁾) を示すことも見い出された。

本品の中枢における NE 前駆作用機序については高折ら (京大医) により電気生理学的にも検討された。^{63,64)} すなわち reserpine 処置による脳 NE 枯渇ネコを用い検討された結果、本品が青斑核由来の NE 神経終末に取り込まれ NE に変換後、神経刺激によって遊離され、NE 神経機能低下を回復させることを見い出した。

脊髓反射に対する作用も福田ら (東大薬) により検討され本品が脊髓に移行し NE 前駆作用を発揮することが示された。⁶⁵⁾ 以上から本品の作用機序は Fig. 18 のように説明出来る。

Fig. 17. Increase in Locomotor Activity in FLA-63-Treated Mice Induced by L-threo-DOPS Plus Nialamide

a) $p < 0.05$.

Fig. 19. Clinical Efficacy (Final Global Improvement Rate) of L-threo-DOPS in Double Blind Tests for Parkinson's Disease (PD) and Shy-Drager Syndrome (SDS)

■, marked improvement; ▨, moderate improv.; □, slight improv. Fisher's exact test, a) $p < 0.05$, b) $p < 0.01$; U (Wilcoxon's rank sum test), a) $p < 0.05$.

の緩徐な作用が薬物動態的にも支持された。

4. 臨床試験 FAP や PA 病については NE に由来すると思われる症状に焦点を当てて検討し、本品の有用性を確認した。

一方、SDS は自律神経系と中枢神経系の両方が侵される原発性の変性疾患であるが起立性低血圧症状等の交感神経系の機能低下が顕著であり本品の適用が想定されたので臨床的に検討し有効性を認めた。祖父江ら (名大医) は本品が SDS 患者の筋交感神経活動度を上げると言う臨床薬理学的成績を得て、作用機序の裏付けを行った。⁶⁸⁾

PA 病と SDS についてはプラセボとの二重盲検比較試験により本品の有用性をさらに確認した (Fig. 19).^{69,70)} なお副作用は本品投与群で 15.5, 20.0% (PA 病と SDS 治験) に認められたが、プラセボ群の頻度 (28.2, 34.8%) より低かった。

VII. NE 前駆体としての DOPS の発展性

基礎及び臨床試験を通じて本品の NE 前駆作用は確認された。薬理学的には本品が正常機能をさらに亢進させることは少ないが、NE 神経機能低下時には明確な機能回復—正常化作用を有することが示された。

本品のこのような独自の性質から今後も広範な発展性が期待される。すなわち現取得効能以外にも各種疾患に対して適用可能性があり、これまでに糖尿病性ニューロパチー・腎透析・DBH 欠損症における起立性低血圧、脳血管性パーキンソニズム・オリーブ橋小脳変性症・進行性核上性萎縮における歩行障害、脳卒中後遺症や痴呆等での意識障害や知的機能障害の改善、尿失禁、鬱病、睡眠時無呼吸症等の改善効果報告がある。

一方、基礎及び臨床医学研究のための有力な手段を提供するものである。因みに NE の生成酵素である DBH が欠損し純粋な NE 欠乏症と言える疾患 (Robertson,⁷¹⁾ Man in't Veld,⁷²⁾ 1987), あるいは神経成長因子 (NGF) 欠損によると思われる交感神経変性疾患 (Anand,⁷³⁾ 1991) が最近、発見されたが、これらの疾患の解明と確定に本品が役立った。

基礎研究でも NE 神経の脳での役割解明、例えば意識、注意力、記憶、脳の再生や可塑性と NE の関係等は今日のトピックスと言える。

このような場でも本品が研究手段として利用され得る。例えば、本品の長期増強 (long-term

potentiation) に対する作用 (田中ら⁷⁴⁾), 今村ら (Bioscience 研) のネコ大脳視覚野でのシナプス可塑性の増強,⁷⁵⁾ 西野ら (公立角館病院) のラット脳損傷モデルでの運動機能回復作用⁷⁶⁾ あるいは著者らの電気ショック誘発健忘症モデルに対する効果や NGF 産生に対する作用^{77,78)} の研究はその一端と言える。

VIII. おわりに

最後に本品の開発研究は創薬研究プロセスの視点からも特徴がある。すなわち、医学者の病因、病態研究に創薬の seeds/needs を得て始まり、産学共同のみならず学際的共同研究体制で進められ、かつ当初から orphan drug 志向の開発であった点が特筆されよう。

謝辞 本品の医薬品化開発は多くの方々の参画と貢献により完成したものであり、ここに深く感謝いたします。

引用文献及び注

- 1) 粕谷 豊, “ファルマシア レビュー; 薬の発明, そのたどった途,” 18 巻, 日本薬学会, 1986, p. 81.
- 2) 臨床的にも PA 病の無動症 (W. Birkmayer, 1962) や narcolepsy (L. M. Gunne, 1966) に対し DL 体の DOPS が試みられたが明確な効果は認められなかったと報告されている。
- 3) C. Tanaka, C. Inagaki, H. Fujiwara, *Brain Res.*, **106**, 384 (1976).
- 4) 藤原 寛, 稲垣千代子, 池田康夫, 田中千賀子, 日薬理誌, **72**, 891 (1976).
- 5) C. Inagaki, C. Tanaka, *Biochem. Pharmacol.*, **26**, 1081 (1978): D-threo-DOPS の濃度が L-体濃度より低い場合には競合的阻害作用となることも明らかとなった。
- 6) I. Ohmura, C. Inagaki, H. Araki, C. Tanaka, *Jpn. J. Pharmacol.*, **28**, 747 (1978).
- 7) C. Inagaki, H. Fujihara, C. Tanaka, *Jpn. J. Pharmacol.*, **26**, 380 (1976).
- 8) 山崎正寿, 池田康夫, 石川正恒, 稲垣千代子, 田中千賀子, 日薬理誌, **72**, 363 (1976).
- 9) M. Yamazaki, C. Tanaka, S. Takaori, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **10**, 421 (1979).
- 10) H. Araki, Juei-Tang Cheng, I. Ohmura, C. Tanaka, *J. Pharm. Pharmacol.*, **30**, 456 (1978).
- 11) H. Araki, H. Fujiwara, C. Tanaka, *J. Pharm. Pharmacol.*, **33**, 778 (1981).
- 12) H. Araki, C. Tanaka, H. Fujihara, M. Nakamura, I. Ohmura, *J. Pharm. Pharmacol.*, **33**, 772 (1981).
- 13) 鈴木友和, 山村雄一, 柘植勇夫, 比嘉納吉, 林 昭, 竹迫良雄, 中島 明, 厚生省特定疾患アミロイドーシス調査研究班, 昭和 50 年度研究報告集, p. 99.
- 14) T. Suzuki, I. Tsuge, S. Higa, A. Hayashi, Y. Yamamura, Y. Takaba, A. Nakajima, *Clin. Genet.*, **16**, 117 (1979).
- 15) S. Tawara, M. Nakazato, K. Kanazawa, H. Matsuo, S. Araki, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **116**, 880 (1983).
- 16) T. Suzuki, S. Higa, S. Sakoda, A. Hayashi, Y. Yamamura, Y. Takaba, A. Nakajima, “Amyloid & Amyloidosis,” ed. by G. Glenner, P. P. Costa, F. D. Freitas, Excerpta Medica, Amsterdam, 1979, p. 113.
- 17) T. Suzuki, S. Higa, S. Sakoda, A. Hayashi, Y. Yamamura, Y. Takaba, A. Nakajima, *Neurology*, **31**, 1323 (1981).
- 18) T. Suzuki, S. Higa, S. Sakoda, A. Hayashi, Y. Yamamura, Y. Takaba, A. Nakajima, *Eur. J.*

- Clin. Pharmacol.*, **17**, 429 (1980).
- 19) CA 過敏性周期熱患者でも NE に対して同様な反応が経験されている。
 - 20) 鈴木友和, 柘植勇夫, 比嘉納吉, 林 昭, 山村雄一, 竹迫良雄, 中島 明, 厚生省特定疾患アミロイドーシス調査研究班, 昭和 51 年度研究報告集, p. 137.
 - 21) FAP 患者に対する点滴静注による昇圧効果では DL 体の *threo*-DOPS はその含有する L 体の DOPS にほぼ相する効果が認められた.¹⁸⁾
 - 22) 当時の試薬購入価格 (Aldrich 社 DL-*threo*-DOPS, 約 8 万円/g)。
 - 23) T. Suzuki, S. Higa, S. Sakoda, M. Ueji, A. Hayashi, Y. Takaba, A. Nakajima, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **23**, 463 (1982).
 - 24) T. Suzuki, S. Sakoda, M. Ueji, S. Kishimoto, *Life Sci.*, **36**, 435 (1985).
 - 25) 榎林博太郎, クリニカ '79, **6**, 498 (1979).
 - 26) T. Nagatsu, T. Kato, I. Nagatsu, Y. Kondo, S. Inagaki, R. Iizuka, H. Narabayashi, "Advances in Neurology," Vol. 24, Raven Press, N.Y., 1979 p. 283.
 - 27) T. Nagatsu, Y. Wakui, T. Kato, K. Fujita, T. Kondo, F. Yocochi, H. Narabayashi, *Biomed. Research*, **3**, 95 (1982).
 - 28) H. Narabayashi, T. Kondo, A. Hayashi, T. Suzuki, T. Nagatsu, *Proc. Jpn. Acad.*, **57**(9), 351 (1981).
 - 29) P. Riederer, W. Birkmayer, O. Seeman, *J. Neural Transm.*, **41**, 241 (1977).
 - 30) H. Narabayashi, T. Kondo, T. Nagatsu, A. Hayashi, T. Suzuki, "Advances in Neurology," Vol. 40, Raven Press, N.Y., 1984, p. 497.
 - 31) T. Suzuki, S. Sakoda, M. Ueji, S. Kishimoto, A. Hayashi, T. Kondo, H. Narabayashi, *Neurology*, **34**, 1446 (1984).
 - 32) K. W. Rosenmund, *Ber.*, **52**, 1734 (1919).
 - 33) W. A. Bolhofer, *J. Amer. Chem. Soc.*, **76**, 1322 (1954).
 - 34) von B. Hegedus, A. F. Krasso, K. Noack, P. Zeller, *Helv. Chim. Acta*, **58**, 147 (1975).
 - 35) 製品薬価 (124.5 円/100mg 錠, 1993 年末現在)。
 - 36) M. Node, K. Nishide, K. Fuji, E. Fujita, *J. Org. Chem.*, **45**, 4275 (1980).
 - 37) N. Ohashi, S. Nagata, K. Ishizumi, US Patent, **4**, 562, 263 (1985) [*Chem. Abstr.*, **103**, 22919d].
 - 38) T. Kato, N. Karai, M. Katsuyama, M. Nakamura, J. Katsube, *Biochem. Pharmacol.*, **36**, 3051 (1987).
 - 39) T. Kato, M. Katsuyama, N. Karai, M. Nakamura, J. Katsube, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **26**, 407 (1987).
 - 40) J. Katsube, T. Kato, M. Katsuyama, Y. Maeda, S. Nishikawa, M. Nakamura, *J. Pharm. Pharmacol.*, **38**, 533 (1986).
 - 41) S. Satoh, A. Oyabe, M. Tanno, M. Suzuki, *Arzneim-Forsch./Drug Res.*, **39**, 1123 (1989).
 - 42) E. Satoh, T. Irie, J. Katsube, *Jpn. J. Pharmacol.*, **43**, 91 (1987).
 - 43) 佐野 勇, 平井基陽, 松岡征夫, 中島照夫, 神経化学, **12**, 96 (1973).
 - 44) M. Puig, G. Bartholini, A. Pletscher, *Neunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol.*, **281**, 443 (1974).
 - 45) G. Bartholini, J. Constandinidis, M. Puig, R. Tissot, A. Pletscher, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*,

- 193, 523 (1975).
- 46) G. Bartholini, J. Constandinidis, R. Tissot, A. Pletscher, *Biochem. Pharmacol.*, **20**, 1243 (1971).
- 47) 中村三孝, 加藤照文, 勝山美智子, 嘉来宣之, 熊坂美乃, 庄野文幸, 薬理と治療, **15**, 119 (1987).
- 48) 下山政憲, 鬼頭昭三, 井の川雅恵, 松林弘明, 神経化学, **25**, 439 (1986).
- 49) N. Karai, T. Kato, M. Katsuyama, M. Nakamura, J. Katsube, *Life Sci.*, **40**, 2261 (1987).
- 50) 田久保秀樹, 近藤智善, 精神神経薬理, **10**, 159 (1988).
- 51) H. Thogi, T. Abe, S. Takahashi, *J. Neural Transm.* (P-O section), **5**, 27 (1993).
- 52) 藤原道弘, *Jpn. J. Pharmacol.*, **89**(Suppl.), 6 (1987).
- 53) M. Katsuyama, T. Kato, N. Karai, M. Nakamura, J. Katsube, *Jpn. J. Psychopharmacol.*, **7**, 103 (1989).
- 54) J. Semba, R. Takahashi, *Psychiatry Res.*, **15**, 319 (1985).
- 55) 榎林博太郎, 西 克典, 近藤智善, 文部省特定研究「神経難病の発症機構 (II)」昭和 60 年度研究業績集, 1986, p. 140.
- 56) T. Kato, M. Katsuyama, N. Karai, M. Nakamura, J. Katsube, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **332**, 243 (1986).
- 57) M. Katsuyama, T. Kato, N. Karai, M. Nakamura, J. Katsube, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **283**, 61 (1986).
- 58) T. Kato, M. Katsuyama, N. Karai, M. Nakamura, J. Katsube, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **26**, 407 (1987).
- 59) K. Fukui, T. Tatsuno, M. Miyake, T. Nakajima, Abstract of Papers, 17th Congress of Colloquim Internationale Neuro-Psychopharmacologium, Kyoto, Sept. 10—14, 1990, p. 356.
- 60) M. Nishino, Y. Fujii, M. Kondo, H. Shuntoh, H. Fujiwara, C. Tanaka, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **242**, 621 (1987).
- 61) M. Naoi, T. Nagatsu, *J. Neural Transm.*, **70**, 51 (1987).
- 62) M. Naoi, T. Nagatsu, *J. Neurochem.*, **47**, 604 (1986).
- 63) M. Sasa, Y. Ohno, H. Nabatame, N. Yoshimura, S. Takaori, *Brain Res.*, **420**, 157 (1987).
- 64) A. Hirose, M. Sasa, Y. Ohno, S. Takaori, *Jpn. J. Pharmacol.*, **48**, 435 (1988).
- 65) H. Ono, M. Tanabe, T. Nakamura, N. Nagano, H. Fukuda, *Gen. Pharmacol.*, **19**, 369 (1988).
- 66) 庄野文章, 杉原輝一, 大部良隆, 小室勢津子, 伊藤正樹, 水野佳子, 木村寛三, 中塚巖, 吉武 杉, 薬物動態, **2**, 91 (1987).
- 67) M. Naoi, T. Takahashi, N. Kuno, T. Nagatsu, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **143**, 482 (1987).
- 68) T. Kachi, S. Iwase, T. Mano, M. Kunitomo, I. Sobue, *Neurology*, **38**, 1091 (1988).
- 69) 榎林博太郎, 近藤智善, 中西孝雄, 金沢一郎, 吉田充男, 水野美邦, 柳沢信夫, 臨床評価, **15**, 423 (1987).
- 70) 祖父江悦郎, 千田康博, 平山恵造, 榎林博太郎, 萬年 徹, 里吉宮二郎, 宇尾野公義, 高橋 昭, 鈴木友和, 医学のあゆみ, **141**, 353 (1987).
- 71) D. Robertson, *Lancet*, **II**, 1170 (1987).
- 72) A. J. Man in't Veld, F. Boosma, A. H. Van den Meiracker, M.A.D.H. Schalekamp, *Lancet*,

- II, 1172 (1987).
- 73) P. Anand, P. Rudge, C. J. Mathias, D. R. Springall, M. A. Ghatei, M. Naher-Noc, M. Sharief, V. P. Mistra, J. M. Polak, S. R. Bloom, P. K. Thomas, *Lancet*, II, 1253 (1991).
 - 74) N. Sasaki, M. Sasa, K. Ishihara, O. Komure, C. Tanaka, S. Takaori, *Brain Res.*, **567**, 267 (1991).
 - 75) N. Mataga, K. Imamura, Y. Watanabe, *Neurosci. Lett.*, **142**, 115 (1992).
 - 76) 西野克寛, 大場広志, 古和田正悦, 機能的脳神経外科, **30**, 116 (1991).
 - 77) M. Nakamura, T. Tatsuno, A. Murakami, T. Kimura, H. Noguchi, J. Katsube, "NE Defficiency," ed. by H. Narabayashi, Y. Mizuno, Parthenon Publishing Group, London, 1993, p. 37.
 - 78) A. Murakami, T. Tatsuno, T. Kimura, H. Noguchi, M. Nakamura, *Neurosci. Res.*, **17**, 71 (1993).