



PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ、文部科学記者会、科学記者会 御中

令和 4 年 1 月 27 日
岡 山 大 学

炎症性腸疾患治療薬候補 NEt-3IB の環境にやさしい大量合成法を開発 ～原薬合成における廃液量の削減による SDGs 貢献を視野に～

◆発表のポイント

- ・炎症性腸疾患（IBD）は、慢性的な炎症により下痢や血便、腹痛などを伴う疾患です。
- ・IBD 治療薬として、低価格で経口投与が可能である新たな低分子医薬は SDGs の「すべての人に健康と福祉を」の観点からも希求されています。
- ・本研究では、岡山大学発の低分子型 IBD 治療薬候補 NEt-3IB の大量かつ安定供給が可能な大量合成法の開発に成功し、本成果により NEt-3IB の医薬開発が促進されると期待されます。
- ・既存法に比べて、多段階の原薬合成における環境への負荷の指標である E-factor を 35 倍以上改善した、環境にやさしい NEt-3IB の大量合成法の開発に成功しました。
- ・本アプローチは、環境負荷の小さい原薬の大量合成法開発への汎用化も期待できます。

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士後期課程の大学院生である高村祐太氏、同学術研究院医歯薬学域の加来田博貴准教授らは、アイバイオズ株式会社らと共同で開発中の炎症性腸疾患治療薬候補化合物の環境にやさしい大量合成法の開発に成功しました。

炎症性腸疾患（IBD）は、慢性的な下痢、血便、腹痛などの症状が見られます。近年、その治療薬として抗体医薬品が上市されていますが、医療費の高騰や抗体医薬品に対する抗体に発現による重篤化が問題とされています。貧富による医療格差や医療現場の逼迫を考慮すると、低価格で経口投与が可能な低分子型の新薬が希求されています。我々がこれまでに見出しているレチノイド X 受容体（RXR、注 1）の作動性物質 NEt-3IB は、炎症性腸疾患モデルにおいて、抗炎症効果に加えて、IBD の治療エンドポイントとされている粘膜治癒をも誘導することが確認されており、新たな低分子型の炎症性腸疾患治療薬候補として注目されています。このような背景から現在、NEt-3IB の炎症性腸疾患に対する治療薬開発を、本学と慶應義塾大学、アイバイオズ株式会社と共同で進めています。

本研究では、炎症性腸疾患治療薬候補として注目されている NEt-3IB について、有機合成で問題とされる廃液量の削減による SDGs 貢献も期待される大量合成法を開発しました。既存の合成法を基に、使用する有機溶媒を回収と再利用が可能な脂溶性エーテル（注 2）へと変換することで、2 種類の有機溶媒の使用で、かつ廃液量の大幅な削減が可能となり、環境に配慮した合成法の指標とされる E-factor（注 3）を 35 倍以上改善しました。

本研究成果は 2 月 1 日、日本薬学会誌「*Chemical and Pharmaceutical Bulletin*」に、Highlighted paper selected by Editor-in-Chief に選定された上で公開されました。



PRESS RELEASE

■発表内容

<低分子型の新規炎症性腸疾患治療薬候補として開発中の NEt-3IB>

炎症性腸疾患は、慢性的な下痢、血便、腹痛などの症状が見られる疾患で、その患者は世界的に増加しています。現在、ステロイドや抗体医薬による炎症抑制の後、寛解維持である粘膜治癒を治療エンドポイントとする治療法がとられます。しかしながら、ステロイドによる治癒遅延や、抗体医薬による医療費の高騰、抗体医薬に対する抗体の発現による重篤化が問題とされています。SDGs の「3 すべての人に健康と福祉を」の視点から、抗体医薬のみによる治療では、貧富の差のみならず先進国と発展途上国との医療施設規模に伴う医療格差、医療現場の逼迫が生じかねません。このことから低価格で経口投与が可能な低分子型の炎症性腸疾患治療薬は注目に値します。

我々は、RXR 作動物質の抗炎症作用に加え、本学で創出した RXR 作動性物質 NEt-3IB であれば、経口にて投薬後、効率的に大腸へ移行することに注目し、その炎症性腸疾患に対する治療効果に興味を抱きました。炎症性腸疾患モデルマウスを用いた評価により、NEt-3IB は抗炎症効果に加えて粘膜治癒を誘導することを見出しています。このような背景から、我々は NEt-3IB を既存薬に代わる新たな低分子型の炎症性腸疾患治療薬として育てるべく、アイバイオズ株式会社らと共同開発を進めています。

<研究成果の内容>

上述のように、NEt-3IB は新たな炎症性腸疾患治療薬候補として注目されていましたが、既存の合成法は精製をはじめとした種々の複雑な操作などから大量供給には不向きでした。この課題を解決すべく取り組んだ本研究では、NEt-3IB の医薬開発に必須となる安定かつ大量に供給可能な大量合成法の確立を実現しました。加えて、回収および再利用が可能であり、環境的な有機溶媒として注目される脂溶性エーテルの利用により、有機化学で問題とされる廃液の大幅な削減にも成功しました。全 7 工程で使用する有機溶媒は脂溶性エーテルとエタノールのみで、再結晶のみによる精製により、総収率 30%以上、純度 99%の NEt-3IB を大量供給可能な合成法を確立しました。廃液量の削減と総収率の大幅な改善により、多段階合成における環境負荷の指標として知られる E-factor は、既存の合成法に比べて 35 倍以上の改善を達成しました。

本研究で確立した環境負荷の小さい NEt-3IB の大量合成法は、新たな炎症性腸疾患の治療薬開発の一助になることが期待されます。また、一般に原薬の大量合成法を検討する場合、大量合成に適した合成ルート探索から検討されることもしばしばあります。一方で、既存の合成法を基に、使用する有機溶媒を脂溶性エーテルへ変換する本アプローチ法であれば、NEt-3IB に限らず低分子原薬の大量合成法開発の促進、さらには原薬合成段階での環境負荷の軽減化への貢献も期待できます。

PRESS RELEASE

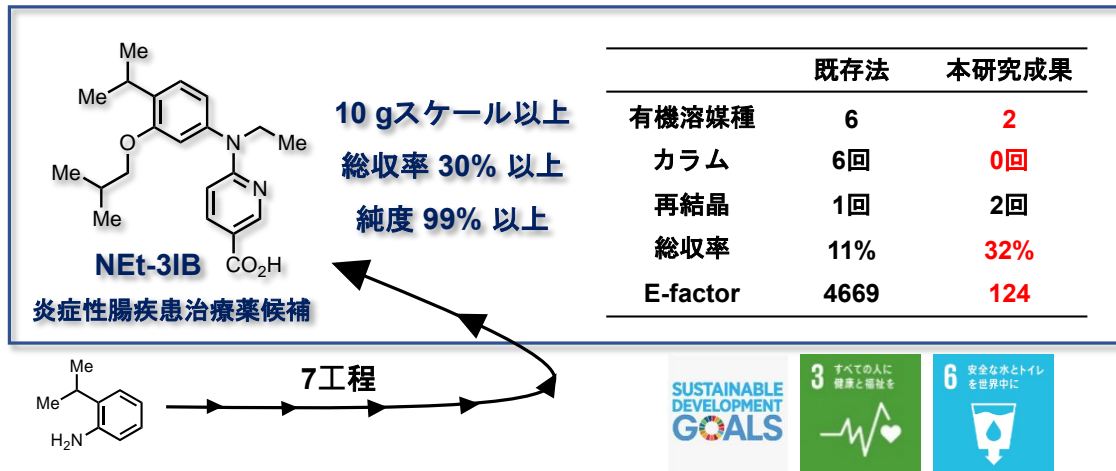


図 1. 本研究で創出した NEt-3IB の環境的な大量合成法の概念図（論文中の図を改変）

<社会的な意義>

炎症性腸疾患は近年、若年層を中心に世界的に罹患者が増加している疾患の1つです。炎症性腸疾患の治療薬として抗体医薬品も上市されていますが、医療費の高騰や治療に注射や点滴が必要などの課題も残ります。本疾患の世界的増加を考慮すると、経口投与が可能な分子量が 500 未満の低分子医薬品の開発は、貧富の差や医療施設の規模に依存しない炎症性腸疾患治療が期待できます。これは本学が推進する持続可能な開発目標（SDGs）の「3 すべての人々に健康と福祉を」への貢献にもつながります。このような観点から、NEt-3IB は SDGs に貢献しうる新たな炎症性腸疾患治療薬として開発が進められており、本研究成果により医薬開発を加速させることができます。

有機化学では、目的化合物を得るまでに廃液をはじめとする廃棄物が問題となります。本研究では、NEt-3IB の大量合成のみならず廃液量の削減を可能とする合成法開発を実現しました。このような合成法は、SDGs の「6 安全な水とトイレを世界中に」への貢献も期待されます。有機合成研究においても Green Sustainable Chemistry が謳われており、廃液量を大幅に削減した本研究成果は、大いに社会的意義のあるものと考えられます。

一般に、医薬開発では薬の種となるシーズ化合物を少量合成し、その薬効や毒性を広域に評価されます。それらの中から所望の化合物を選定し、非臨床試験や臨床試験へとステップアップさせますが、そのような試験に必要な化合物量を担保できるよう、大量合成に適したルート探索を1から行われます。本研究では、既存の合成ルートはそのままに、使用する有機溶媒を脂溶性エーテルに変換するアプローチを取りました。この背景には、本アプローチが NEt-3IB に限定せず、様々な原薬大量合成に応用できないかとの考えがありました。

近年、ジェネリック医薬品などの医薬回収などが問題視されており、これは反応釜（バッチ）での異物混入などが原因とされています。このことから、バッチ式合成から流路系で反応させるフロー合成法への変換が世界的に注目されています。本研究で見出した NEt-3IB の大量合成法では、精製操作が簡便であり、使用する有機溶媒種も削減できることから、世界に先立った原薬の完全連続フロー合成への足掛かりとしても期待できます。



PRESS RELEASE

■論文情報

論文名 : Development of Scaled-Up Synthetic Method for Retinoid X Receptor Agonist NEt-3IB
Contributing to Sustainable Development Goals

掲載紙 : *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* Vol. 70 No. 2 pp.146-154.

著者 : Yuta Takamura, Ken-ichi Morishita, Shota Kikuzawa, Masaki Watanabe, Hiroki Kakuta

DOI : <https://doi.org/10.1248/cpb.c21-00911>

URL : <https://www.jstage.jst.go.jp/browse/cpb/-char/ja>

■研究資金

本研究は、文部科学省「科学技術イノベーション創出に向けた大学フェローシップ創設事業」等の事業採択を受けて実施している「岡山大学科学技術イノベーション創出フェローシップ（OUフェローシップ）」ならびにアイバイオズ株式会社の共同研究費をもとに実施しました。

■利益相反（COI）

本研究はアイバイオズ株式会社の共同研究費にて実施しておりますが、その研究デザイン、データの収集、分析、解釈、本論文の執筆、および出版に向けた投稿の決定に関与しておりません。

◆研究者からのひとこと

本研究の成果が、岡山大学発の医薬開発の一助に加えて、本学が推進するSDGsに貢献できれば幸いです。

大学院生の立場でありながら医薬開発の一端を担えたことは、将来医薬開発研究の道に進む糧となりました。この機会を与您いただいた加来田准教授、関係者のみなさまに感謝申し上げます。



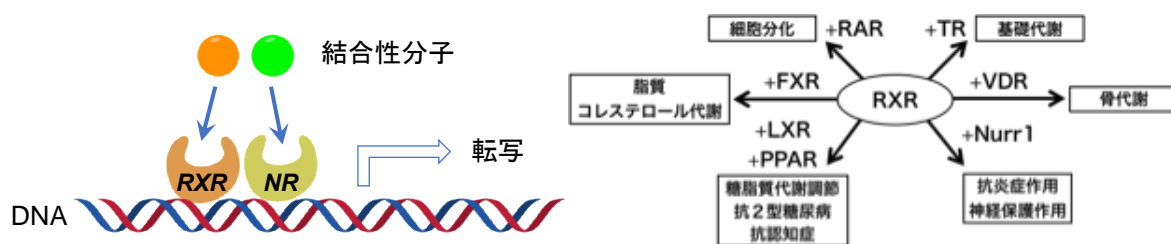
高村 祐太氏

PRESS RELEASE

■補足・用語説明

注1：レチノイド X 受容体 (RXR)

RXR は細胞核内にて働く「核内受容体」の1つであり、ヒトには RXR を含め 48 種類の核内受容体が知られます。ビタミン A やビタミン D、甲状腺ホルモンなどもそれぞれの核内受容体に結合し機能します。RXR は 2 つの RXR で作られる二量体、もしくは他の核内受容体（下図中の NR）とも二量体を形成します。RXR は様々な核内受容体と協働して機能することから、RXR 結合性分子には抗炎症や糖脂質代謝調節など、様々な薬効が期待されています。



注2：脂溶性エーテル

疎水性が高く、水とは混ざらないエーテル系溶媒の総称です。シクロペンチルメチルエーテル (CPME)、2-メチルテトラヒドロフラン (2-MeTHF)、4-メチルテトラヒドロピラン (MTHP) などが代表として挙げられます。反応溶媒や抽出溶媒など汎用性に富むことに加えて、共沸脱水が可能であり、使用後に回収して再利用が可能であることから、環境的な溶媒として注目されています。

注3：E-factor

環境的な合成法の指標であり、1 kg の目的物を得る際に排出される廃棄物量 (kg) として定義され、次の計算式で算出されます。

$$E\text{-factor} = \text{廃棄物量 (kg)} / \text{生成物量 (kg)}$$

E-factor の値が小さいほど、少ない廃棄物量で多くの目的物が得られる優れた合成法であると言えます。一般に原薬合成における E-factor は 25 から 100、もしくは 25 から 200 とされています。

<お問い合わせ>

学術研究院 医歯薬学域 准教授 加来田 博貴
(電話番号) 086-251-7963
(FAX) 086-251-7926