

(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2017-149663

(P2017-149663A)

(43) 公開日 平成29年8月31日(2017.8.31)

(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	4 C 0 8 4
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/522 (2006.01)	A 6 1 K 31/522	

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2016-32630 (P2016-32630)	(71) 出願人	303010452 株式会社 L T T バイオファーマ 東京都港区海岸一丁目2番20号
(22) 出願日	平成28年2月24日 (2016.2.24)	(74) 代理人	110000084 特許業務法人アルガ特許事務所
		(74) 代理人	100077562 弁理士 高野 登志雄
		(74) 代理人	100096736 弁理士 中嶋 俊夫
		(74) 代理人	100117156 弁理士 村田 正樹
		(74) 代理人	100111028 弁理士 山本 博人

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 過敏性腸症候群治療剤

(57) 【要約】

【課題】 新たな過敏性腸症候群治療剤の提供。

【解決手段】 A_{2A} アデノシン受容体及び A_{2B} アデノシン受容体から選ばれる1種又は2種の受容体を阻害する物質を有効成分とする過敏性腸症候群治療剤。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

A_{2A} アデノシン受容体及び A_{2B} アデノシン受容体から選ばれる 1 種又は 2 種の受容体を阻害する物質を有効成分とする過敏性腸症候群治療剤。

【請求項 2】

前記受容体を阻害する物質が、テオフィリン又はその塩である請求項 1 記載の過敏性腸症候群治療剤。

【請求項 3】

前記受容体を阻害する物質が、アミノフィリンである請求項 1 又は 2 記載の過敏性腸症候群治療剤。

【請求項 4】

過敏性腸症候群が、便秘異常及び / 又は内臓過敏症状の改善である請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の過敏性腸症候群治療剤。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、過敏性腸症候群治療剤に関する。

【背景技術】**【0002】**

過敏性腸症候群は、腹痛や腹部不快感などの下腹部を中心とした腹部症状、また便秘あるいは下痢などの便秘異常を症状とし、その症状の原因となる器質的障害を認めない腸管の機能性疾患である。その症状は、便秘状態から便秘型と下痢型、そしてその両方を交互に繰り返す交替型に分類される。その原因は、大腸を中心とした消化管運動の異常、消化管知覚閾値の低下、ストレスなどの心理的要因、ライフスタイルの歪みなどが考えられている（非特許文献 1）。

【0003】

過敏性腸症候群の治療法としては、生活習慣の改善、食事療法、薬物療法が行なわれる。薬物としては、ロペラミド、抗コリン薬などの抗下痢剤（蠕動運動抑制）、抗うつ薬等が使用されている。また、最近抗菌剤（リファキシミン）、 μ オピオイド受容体アゴニストかつオピオイド受容体アンタゴニストのエルキサドリンに加えて、セロトニン 3（5-HT₃）受容体に対するアンタゴニスト（アロセトロン、ラモセトロン）が使用されるに至っている。

【先行技術文献】**【非特許文献】****【0004】**

【非特許文献 1】医学用語集、日本消化器病学会

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【0005】**

しかしながら、従来の薬物療法では、例えばセロトニン 3 受容体拮抗薬であるラモセトロンは、下痢型過敏性腸症候群だけに有効であり、他の症状の過敏性腸症候群には有効性は認められていない。

【0006】

従って、本発明の課題は、新たな過敏性腸症候群治療剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】**【0007】**

そこで本発明者は、新たな作用機序に基づく過敏性腸症候群治療剤を開発すべく種々検討した結果、特定のアドレノシン受容体阻害作用を有する物質、特にテオフィリン又はその塩が、下痢だけでなく内臓過敏の症状を改善する過敏性腸症候群治療剤として有用であることを見出し、本発明を完成した。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 8 】

すなわち、本発明は、次の〔 1 〕～〔 1 6 〕を提供するものである。

【 0 0 0 9 】

〔 1 〕 A_{2A} アデノシン受容体及び A_{2B} アデノシン受容体から選ばれる 1 種又は 2 種を阻害する物質を有効成分とする過敏性腸症候群治療剤。

〔 2 〕 前記受容体を阻害する物質が、テオフィリン又はその塩である〔 1 〕記載の過敏性腸症候群治療剤。

〔 3 〕 前記受容体を阻害する物質が、アミノフィリンである〔 1 〕又は〔 2 〕記載の過敏性腸症候群改善剤。

〔 4 〕 過敏性腸症候群が、便秘改善及び / 又は内臓過敏症状の改善である〔 1 〕～〔 3 〕のいずれかに記載の過敏性腸症候群治療剤。 10

〔 5 〕 A_{2A} アデノシン受容体及び A_{2B} アデノシン受容体から選ばれる 1 種又は 2 種を阻害する物質の、過敏性腸症候群治療剤製造のための使用。

〔 6 〕 前記受容体を阻害する物質が、テオフィリン又はその塩である〔 5 〕記載の使用。

〔 7 〕 前記受容体を阻害する物質が、アミノフィリンである〔 5 〕又は〔 6 〕記載の使用。

〔 8 〕 過敏性腸症候群が、便秘改善及び / 又は内臓過敏症状の改善である〔 6 〕～〔 7 〕のいずれかに記載の使用。

〔 9 〕 過敏性腸症候群を治療するための、 A_{2A} アデノシン受容体及び A_{2B} アデノシン受容体から選ばれる 1 種又は 2 種の受容体を阻害する物質。 20

〔 10 〕 前記受容体を阻害する物質が、テオフィリン又はその塩である〔 9 〕記載の物質。

〔 11 〕 前記受容体を阻害する物質が、アミノフィリンである〔 9 〕又は〔 10 〕記載の物質。

〔 12 〕 過敏性腸症候群が、便秘改善及び / 又は内臓過敏症状の改善である〔 9 〕～〔 11 〕のいずれかに記載の物質。

〔 13 〕 A_{2A} アデノシン受容体及び A_{2B} 受容体から選ばれる 1 種又は 2 種の受容体を阻害する物質を投与することを特徴とする過敏性腸症候群治療方法。

〔 14 〕 前記受容体を阻害する物質が、テオフィリン又はその塩である〔 13 〕記載の治療方法。

〔 15 〕 前記受容体を阻害する物質が、アミノフィリンである〔 13 〕又は〔 14 〕記載の治療方法。 30

〔 16 〕 過敏性腸症候群が、便秘改善及び / 又は内臓過敏症状の改善である〔 13 〕～〔 15 〕のいずれかに記載の治療方法。

【 発明の効果 】

【 0 0 1 0 】

本発明によれば、過敏性腸症候群における下痢等の便秘改善だけでなく内臓過敏の症状に対しても有効な治療剤が提供できる。特にテオフィリン又はその塩は、既に気管支拡張剤として広く使用されている薬物であるから、安全性が確認されており、新たな過敏性腸症候群治療剤として有用である。

【 図面の簡単な説明 】 40

【 0 0 1 1 】

【 図 1 A 】 拘束ストレスモデル (WRS) における糞便の数と量に対するアミノフィリンの作用を示す。

【 図 1 B 】 拘束ストレスモデル (WRS) における糞便の数に対するテオフィリンの作用を示す。

【 図 1 C 】 拘束ストレスなしの場合のアミノフィリンの糞便の量に対する作用を示す。

【 図 1 D 】 母子分離ストレス (MS) の有無のそれぞれの条件下における、新規ストレスによる糞便の数に対するアミノフィリンの作用を示す。

【 図 1 E 】 拘束ストレスモデル (WRS) 後の血清コルチコステロン濃度に対するアミノフィリンの作用を示す。 50

【図 2 A】メタコリンによる気管支抵抗の上昇に対するアミノフィリンの作用を示す。

【図 2 B】マウス拘束ストレス (RS) モデルの糞便の数に対するアミノフィリンの作用を示す。

【図 3】拘束ストレスで増加した糞便数に対する A_{2A} アнтаゴニスト、A_{2B} アнтаゴニスト、A₁ アнтаゴニストの作用を示す。

【図 4 A】内臓過敏 (結腸直腸膨張) に対するアミノフィリンの作用を示す。

【図 4 B】内臓過敏 (結腸直腸膨張) に対するテオフィリンの作用を示す

【図 4 C】内臓過敏 (酢酸投与) に対するアミノフィリンの作用を示す。

【図 5 A】内臓過敏 (結腸直腸膨張) に対する A_{2A} アнтаゴニスト、A_{2B} アнтаゴニスト、A₁ アнтаゴニストの作用を示す。

10

【図 5 B】内臓過敏 (MS) に対する A_{2A} アнтаゴニスト、A_{2B} アнтаゴニストの作用を示す。

【図 5 C】内臓過敏 (MS なし) に対する A_{2A} アゴニスト、A_{2B} アゴニストの作用を示す。

【発明を実施するための形態】

【0012】

本発明の過敏性腸症候群治療剤の有効成分は、A_{2A} アデノシン受容体 (A_{2A} AR) 及び A_{2B} アデノシン受容体 (A_{2B} AR) から選ばれる 1 種又は 2 種の受容体を阻害する物質から選ばれる成分である。

【0013】

20

A_{2A} AR を阻害する物質としては、テオフィリン又はその塩、8 - (3 - クロロステリル) カフェイン、ANR 94、イストラデフィリン (Istradefylline)、SCH 442416、SCH 58261、TC - G 1004、ZM 241385、Lu AA 47070、MSX - 3 ハイドラート、CAY 10680、CSC、プレラデナント (SCH 420814)、STW 5 (イペロガスト、BAY 98 - 7411)、トザデナント (SYN 115)、VER 6947、VER 7835、ピパデナント (BIIB 014)、3,7 - ジメチル - 1 - プロパルギルキサンチン (DMPX)、(E) - KF 17837、MSX - 2、MSX - 4、BS - DMPX、CS - DMPX、DPMTX、CP - 66713、SCH - 63390、5 - アミノ - 7 - [4 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 2 - (2 - フリル) ピラゾロ [4,3 - e] 1,2,4 - トリアゾロ [1,5 - c] ピリミジン、5 - アミノ - 7 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロピル] - 2 - (2 - フリル) ピラゾロ [4,3 - e] 1,2,4 - トリアゾロ [1,5 - c] ピリミジン、VER - 6623、カフェイン、CGH 2466 ジハイドロクロライド、CGS 15943、XAC、ジプロフィリン、1,3 - ジプロピル - 8 - (p - スルホフェニル) キサンチン、1,3,9 - トリメチルキサンチン、テオプロミン、8 - (p - スルホフェニル) テオフィリンハイドラート、8FB - PTP、4 - アミノ - 6 - ベンジルアミノ - 1,2 - ジヒドロ - 2 - 1,2,4 - トリアゾロ [4,3 - a] キノキサリン - 1 - オン、ASP 5854、ANR - 152、MRS 1595、N - (4 - プロモフェニル) - 2 - [4 - (1,3 - ジメチル - 2,4 - ジオキソ - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - ピロロ [3,2 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシ] アセトアミド、2 - アミノ - 6 - (2 - フリル) - 3 - メチル - 5 - (4 - ピリジル) ピリミジン - 4 - (3H) - オンが挙げられる。

30

40

【0014】

A_{2B} AR を阻害する物質としては、テオフィリン又はその塩、GS 6201、MRS 1706、MRS 1754、PSB 0788、PSB 1115、PSB 603、MRE 2029 - F20、ATL - 801、OSIP - 339361、CVT - 6883、MRE 2028 - F20、MRE - 2030 - F20、LAS - 38096、カフェイン、CGH 2466 ジハイドロクロライド、CGS 15943、XAC、ジプロフィリン、1,3 - ジプロピル - 8 - (p - スルホフェニル) キサンチン、1,3,9 - トリメチルキサンチン、テオプロミン、8 - (p - スルホフェニル) テオフィリンハイドラート、8FB - P

50

TP、4-アミノ-6-ベンジルアミノ-1,2-ジヒドロ-2-1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕キノキサリン-1-オン、ASP5854、ANR-152、MRS1595、N-(4-プロモフェニル)-2-[4-(1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ〔3,2-d〕ピリミジン-6-イル)フェノキシ]アセトアミド、2-アミノ-6-(2-フリル)-3-メチル-5-(4-ピリジル)ピリミジン-4-(3H)-オンが挙げられる。

【0015】

これらの受容体阻害剤のうち、 $A_{2A}AR$ 及び $A_{2B}AR$ を阻害する物質が好ましく、テオフィリン又はその塩がより好ましい。

【0016】

テオフィリンの塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、エチレンジアミン塩等のアミン塩が挙げられる。これらのテオフィリン塩のうち、テオフィリン・エチレンジアミン塩であるアミノフィリンが特に好ましい。

【0017】

ここで、テオフィリンやアミノフィリンは、気管支拡張剤として広く知られており、気管支喘息や喘息性気管支炎、慢性気管支炎等の治療薬として用いられている。テオフィリンやアミノフィリンの気管支拡張作用の分子メカニズムは完全には明らかになっていないが、ホスホジエステラーゼ阻害及びアデノシン受容体拮抗の両方が関与することが報告されている (Biochem. Pharmacol. 45(4): 847-851、Life Sci. 43(5): 387-398)。

【0018】

後記実施例に示すように、 $A_{2A}AR$ 及び/又は $A_{2B}AR$ を阻害する物質の代表例であるテオフィリン又はその塩は、過敏性腸症候群の種々の症状を改善し、広範囲の過敏性腸症候群治療剤として有用である。

【0019】

過敏性腸症候群は、前述のように、腹痛や腹部不快感などの下腹部を中心とした腹部症状、また便秘あるいは下痢などの便通異常を症状とし、その症状の原因となる器質的障害を認めない腸管の機能性疾患である。その症状は、便通状態から便秘型と下痢型、そしてその両方を交互に繰り返す交替型に分類される。本発明の過敏性腸症候群治療剤は、下痢だけでなく内臓過敏の症状を改善するため、便秘型、下痢型、及び交替型に有効である (特に下痢型に有効) という特徴がある。

【0020】

本発明の過敏性腸症候群治療剤の投与形態としては、注射剤、経口剤 (錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤)、軟膏剤、クリーム剤、貼付剤、坐剤等が挙げられる。このうち、経口剤が特に好ましい。これらの医薬組成物の形態とするには、薬学的に許容される担体とともに製剤化することができる。そのような担体としては、例えば、乳糖、ブドウ糖、D-マンニトール、澱粉、結晶セルロース、炭酸カルシウム、カオリン、デンプン、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、エタノール、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム塩、ステアリン酸マグネシウム、タルク、アセチルセルロース、白糖、酸化チタン、安息香酸、パラオキシ安息香酸エステル、デヒドロ酢酸ナトリウム、アラビアゴム、トラガント、メチルセルロース、卵黄、界面活性剤、白糖、単シロップ、クエン酸、蒸留水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、マクロゴール、リン酸-水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸ナトリウム、ブドウ糖、塩化ナトリウム、フェノール、チメロサル、パラオキシ安息香酸エステル、亜硫酸水素ナトリウム等があり、製剤の形に応じて、デキストラン硫酸又はその塩と混合して使用される。

【0021】

さらに、本発明の医薬組成物製剤中における本発明の有効成分の含有量は、製剤の形によって大きく変動し、特に限定されるものではないが、通常は、組成物全量に対して0.01~100質量%、好ましくは1~100質量%である。

【0022】

10

20

30

40

50

本発明の過敏性腸症候群治療剤の投与量は、投与する患者の症状、年齢、投与方法によって異なるが、 A_{2A} AR及び/又は A_{2B} ARを阻害する物質として、成人に対して1日あたり50~1000mgであるのが好ましい。またこの投与量は1日に2~4回に分けて投与することもできる。

【実施例1】

【0023】

次に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明する。

【0024】

実施例

(方法)

(1) 結腸直腸拡張(CRD)に対する内臓運動応答(VMR)の測定

Gut 55(8): 1090-1094に記載の方法にいくつかの変更を加えて、CRDに対するVMRをモニターした。ラットを塩酸メドトミジン(0.5mg/kg)、ミダゾラム(2.5mg/kg)、ブトルファノール酒石酸塩(2.5mg/kg)を混合したもので深く麻酔し、電極(スターメディカル、東京、日本)は、筋電図(EMG)記録のために腹部の外腹斜筋に縫合した。電極リードは皮下を通し、将来のアクセスのために首筋で体外に露出した。手術後、ラットを個別に収容し、VMRの測定に使用される前に6日間回復させた。筋電図記録の前に15分間、ラットはプラスチック製の円錐状の管(高さ15cm、直径6cmセンチ)で拘束した。ポリエチレン袋(長さ2cm)を遠位結腸に挿入し、直腸から1cmの近位に配置し、バルーンカテーテルを接続した。バルーンの圧力と体積は、バルーンに接続されている圧力コントローラタイミングデバイス(G&Jエレクトロニクス、トロント、カナダDistenderシリーズII)で制御し、モニターした。ラットは薬剤スクリーニングのために繰り返しCRD(80mmHgで12回、継続時間30秒、刺激間隔300秒)又は一過性のCRD(10、20、40、60、80mmHgで、持続時間20秒、刺激間隔150秒)に供した。アミノフィリンまたはテオフィリンは生理食塩水に溶かし、CRD2時間前に経口投与した。その他の薬剤(ARアンタゴニストとARアゴニスト)は、1%メチルセルロースに溶かし、CRD15分前に腹腔内投与した。筋電図(EMG)データを収集し、8STARソフトウェア(Windows(登録商標)用バージョン6.0から19.2;スターメディカル、東京、日本)を用いて分析した。外腹斜筋の収縮によって誘発される応答は、電圧変化のグラフの(EMG振幅)の曲線下面積(AUC)を計算することにより定量した。ベースラインは、CRD前20秒間収集したデータにより決定した。

【0025】

(2) 母子分離、または酢酸誘発性のCRDによる大腸過敏症

Biol. Psychiatry 65(3): 263-267に記載の方法にいくつかの変更を加えて、新生児母子分離を行った。初産後期妊娠Wistar系雌ラットを個別に約一週間飼育し、子供を出産させた(10~15匹/ラット)。仔ラットは10日間(生後2日目から12日まで)毎日180分間母親から分離した。分離は、ヒーターパッド(30~33)が敷かれたプラスチック製のケージに、午前9時から12時の間に実施し、母親から分離された室においた。コントロールラットは、母親と一緒に飼育した。生後12日目から、ラットの両方のグループは2日ごとに定期的なケージ掃除を除いて、邪魔せずに飼育した。生後5~6週目に両群のラットでCRDのVMRを試験した。

Nat. Commun. 4: 2686(2013)に記載の方法にいくつかの変更を加えて、酢酸誘発性の大腸過敏症試験を実施した。生後10日目に、仔ラットは0.5%の酢酸(生理食塩水中)0.2mLを肛門から2cmの位置に結腸内投与した。対照ラットには等量の生理食塩水を投与した。生後5~6週目に両群のラットでCRDのVMRを試験した。

【0026】

(3) ストレスによって誘導される糞便

Gut 55(8): 1090-1094、Neurogastroenterol Motil 20(10): 1147-1156に記載の方法にいくつかの変更を加えて、ラップ拘束ストレス(WRS)、拘束ストレス(RS)、新規

10

20

30

40

50

ストレスによって誘導される糞便に関してモニターした。ラットにおけるWRS誘発性糞便のモニターでは、アミノフィリンまたはテオフィリンは生理食塩水に溶かし、WRS 2時間前に経口投与(2 mL/kg)した。その他の薬剤(ARアンタゴニスト)は、1%メチルセルロースに溶かし、WRS 15分前に腹腔内投与した。経口WRS前に生理食塩水(2 mL/kg)を2時間アミノフィリンまたはテオフィリンを投与した。ラットを1時間WRSに供し、このWRS期間(1時間)中の排泄糞便の数または湿重量を測定した。Neurogastroenterol. Motil 20(10): 1147-1156に記載のようにWRSを行った。ラットを軽くイソフルランで麻酔し、移動を妨げないように、前肩、前肢、胸部胴体の上半身の動きを制限するために紙テープで包んだ。動物は2~5分以内にイソフルランから回復し、すぐにケージの中を移動した。対照動物はイソフルランで麻酔したが紙テープによる拘束をしなかった。

10

マウスにおけるRS誘発性糞便をモニターするために、動物を1時間、50 mLのファルコンチューブ(ベクトン・ディッキンソン、フランクリンレイクス、NJ)中に個別に入れた。これらのチューブは、マウスが動けないようにする小ささである。従って呼吸することは可能であるが、自由に移動することはできない。対照マウスは、ケージ内を自由に移動させた。アミノフィリンは生理食塩水に溶かし、RS 2時間前に経口投与(10 mL/kg)した。このRS期間(1時間)中の排泄糞便の数または湿重量を測定した。

コントロール及び前記の母子分離ラットにおいて新規ストレスに対する応答性について試験した。前記(2)のように、新規ストレスは、白いペーパータオルでホームケージから有線メッシュの新しいケージにラットを転送することによって誘導した。アミノフィリンは新規なストレスに供する2時間前に、ラットに、経口投与した。動物は、1時間、新しいケージに入れ、この期間中に排泄される糞便数を数えた。

20

【0027】

(4) 肺気道抵抗の測定

肺気道抵抗の測定は、Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 294(5): G1268-1280に記載のコンピュータ制御小動物人工呼吸器(Flexivent、SCIREQ、モントリオール、カナダ)を用いて実施した。マウスを抱水クロラル(500 mg/kg)で麻酔し、気管切開を行い、8ミリ金属チューブを気管に挿入した。マウスは、機械的に一回換気量8.7 mL/kgと2~3 cm H₂Oの呼気終末陽圧を使用して、毎分150回の呼吸速度で換気した。気道抵抗におけるメタコリン誘発性増加を測定するために、マウスを、メタコリン(1 mg/mL)を20秒間5回(40秒間隔で)、噴霧曝露した。気道抵抗は、スナップショット技術により、各メタコリン曝露後に測定した。アミノフィリンはマウスに試験1時間前に経口投与した。すべてのデータはFlexiventソフトウェアを用いて分析した。

30

【0028】

(5) コルチコステロン血漿濃度の測定

ラットにおける血漿コルチコステロン濃度の測定は、製造業者の指示に従ってELISAキットを用いて行った。WRS後、ラットを屠殺し、血液は血漿コルチコステロンレベルを測定するために採取した。

40

【0029】

(結果)

(1) 拘束ストレスモデル(WRS)の排便数量への影響

i) 拘束ストレスモデル(WRS)

WRSで増加した糞便の数と量に関して、アミノフィリン経口投与は用量依存的に糞便の数と量共に抑制した(図1A)。テオフィリン経口投与(アミノフィリンにおける、テオフィリン同等の分子量)でも同様に、WRSで増加した糞便の数を抑制した(図1B)。一方、ストレスなしの場合、アミノフィリン経口投与は180 mg/kg投与でさえ、糞便の量には影響を与えなかった(図1C)。

【0030】

その結果、アミノフィリン経口投与はWRSによる排便増加は抑制するが、通常の排便

50

には影響を示さないことが示唆された。

【0031】

ii) 母子分離ストレスモデル (MS)

MS無しでは、新規ストレスによる排便数には影響はなかった。MS有りでは、新規ストレスによる排便数の増加が見られた。アミノフィリン経口投与はそのMS有り+新規ストレスの排便数の増加を抑制した(図1D)。

【0032】

iii) 拘束ストレスモデル (WRS) 後の、血清コルチコステロン濃度

WRSで増加した血清コルチコステロンに関して、アミノフィリン経口投与は影響を与えない。つまり、アミノフィリンはコルチコステロンとは無関係にWRSによる排便増加を抑制する(図1E)。

【0033】

(2) アミノフィリンの拘束ストレスモデル (WRS) の排便数量抑制のメカニズム

メタコリンによる気管支抵抗の上昇を、アミノフィリン経口投与は抑制する(特に180mg/kg投与)(図2A)。マウスRS(拘束ストレス)モデルにおいて、アミノフィリン経口投与は糞便数を抑制した(特に180mg/kg投与)(図2B)。

【0034】

その結果、マウスにおいて、糞便数の抑制作用は、気管支抵抗の抑制作用と似たようなメカニズムを介していることが示唆された。

【0035】

WRSで増加した糞便数に関して、A2Bアンタゴニスト(MRS-1754)が用量依存的に抑制したが、A1アンタゴニスト(DPCPX)及びA2Aアンタゴニスト(Istradefylline)は影響を与えなかった(図3)。

【0036】

その結果、WRSによる排便増加において、アミノフィリン経口投与による抑制作用は、A2B阻害を介していることが示唆された。

【0037】

(3) 結腸直腸膨張(CRD)による内臓過敏へのアミノフィリン影響

母子分離ストレスモデル(MS)において、CRDによる内臓過敏性が増加する。

アミノフィリン経口投与はそのMSによる内臓過敏性の増加を抑制する(MS無しと同程度まで抑制した)(図4A)。

一方、MSなしの場合、アミノフィリン経口投与は180mg/kg投与でさえ、内臓過敏性への影響はなかった。

テオフィリン経口投与(アミノフィリンにおける、テオフィリン同等の分子量)でも同様に、MSによる内臓過敏性の増加を抑制する(MS無しと同程度まで抑制した)(図4B)。

【0038】

(酢酸投与モデルによる内臓過敏へのアミノフィリン影響)

酢酸投与モデルにおいて、CRDによる内臓過敏性が増加する。

アミノフィリン経口投与はその酢酸投与による内臓過敏性の増加を抑制する(MS無しと同程度まで抑制した)(図4C)。

【0039】

(4) アミノフィリンの結腸直腸膨張(CRD)による内臓過敏抑制のメカニズム

母子分離ストレスモデル(MS)において、A2Aアンタゴニスト(Istradefylline)及びA2Bアンタゴニスト(MRS-1754)は、内臓過敏性の増加を抑制した(アミノフィリンと同程度)。

一方、A1アンタゴニスト(DPCPX)は抑制しなかった。むしろ高投与量では内臓過敏性の増加を促進した(図5A)。母子分離ストレスモデル(MS)において、図5Bとは別のA2Aアンタゴニスト(ZM241385)及びA2Bアンタゴニスト(PSB1115)も、内臓過敏性の増加を抑制した(図5B)。A2Aアゴニスト(CGS21

10

20

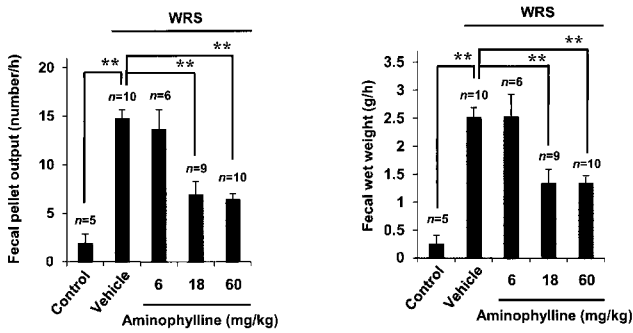
30

40

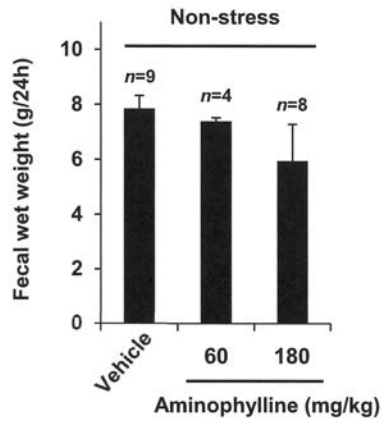
50

680) 及び A2B アゴニスト (BAY60-6583) は、MS 無しの場合の内臓過敏性の増加を促進した (図 5C)。

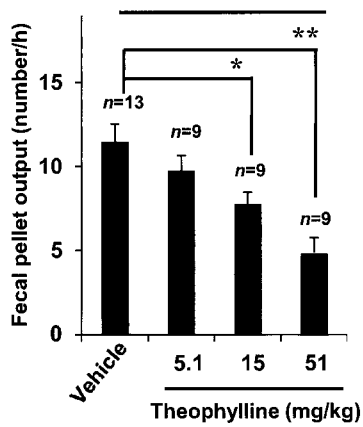
【 図 1 A 】



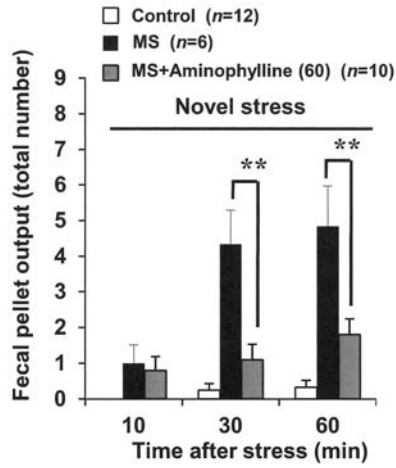
【 図 1 C 】



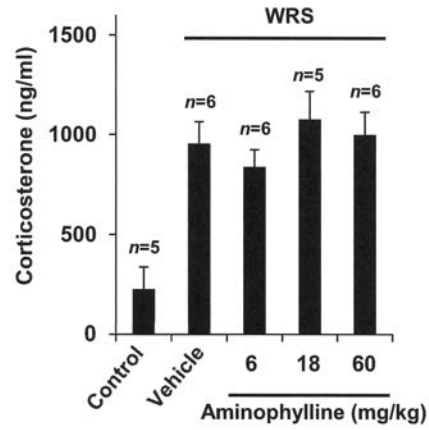
【 図 1 B 】



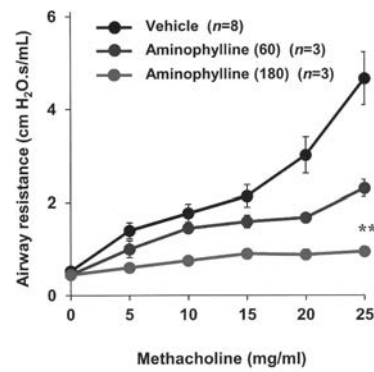
【 図 1 D 】



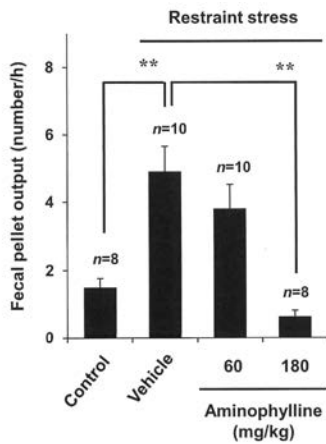
【 図 1 E 】



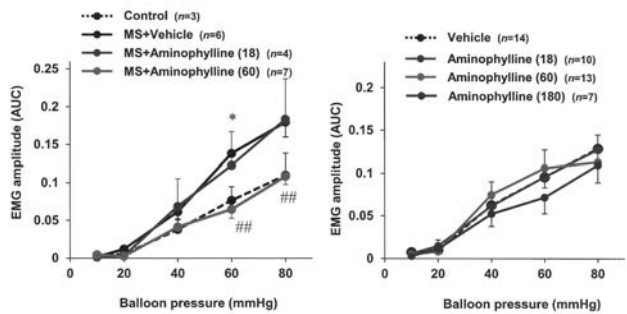
【 図 2 A 】



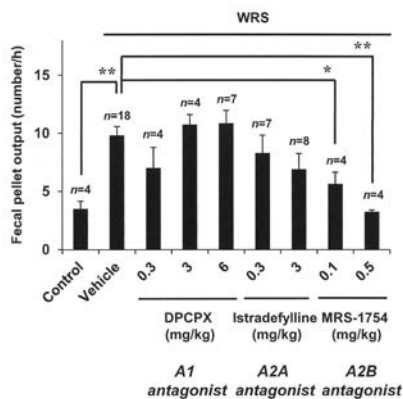
【 図 2 B 】



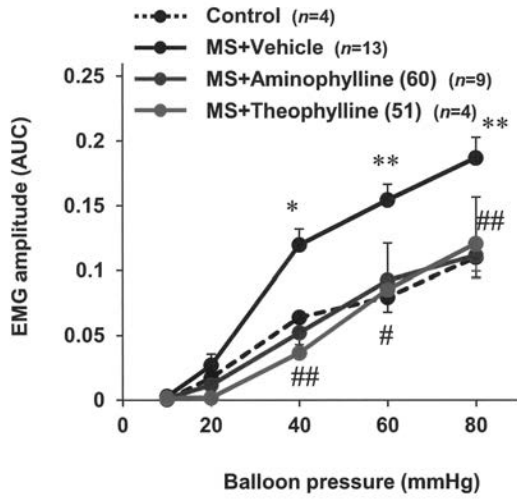
【 図 4 A 】



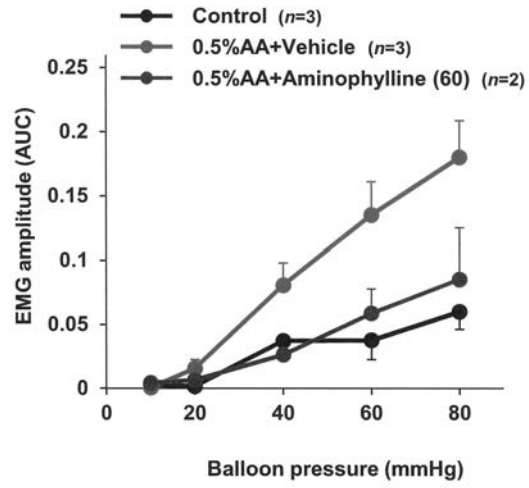
【 図 3 】



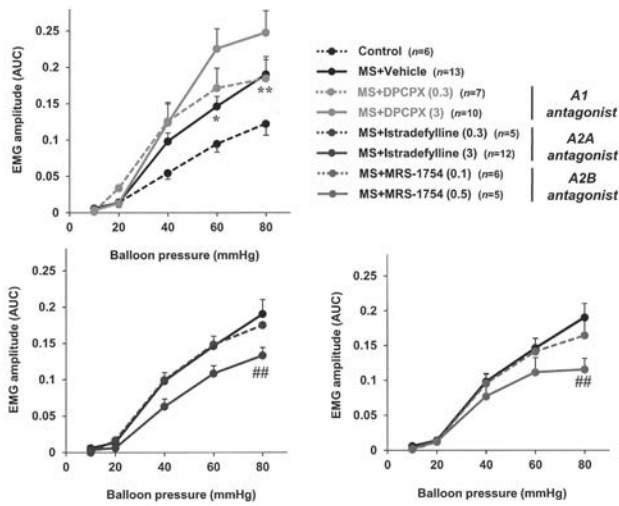
【 図 4 B 】



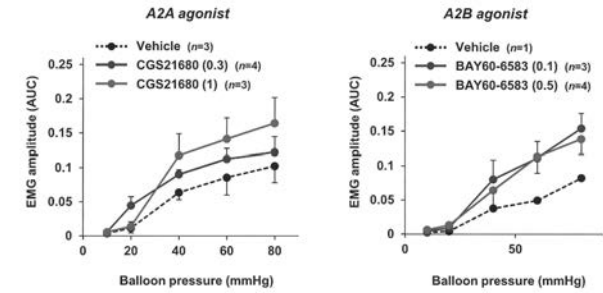
【 図 4 C 】



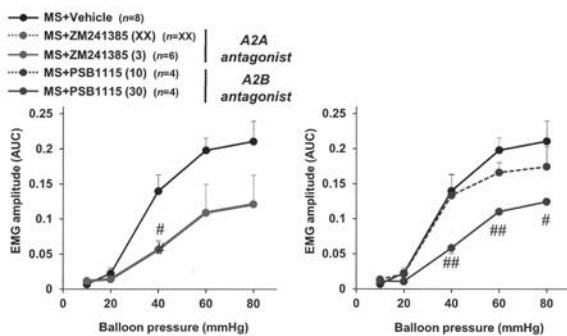
【 図 5 A 】



【 図 5 C 】



【 図 5 B 】



フロントページの続き

(72)発明者 水島 徹

東京都港区海岸1丁目2番20号 株式会社L T Tバイオフーマ内

Fターム(参考) 4C084 AA17 BA32 NA14 ZA661 ZA662 ZC421 ZC422

4C086 AA01 AA02 CB07 MA01 MA04 NA14 ZA66 ZC42