

研究・調査報告書

報告書番号	担当
294	高崎健康福祉大学薬学部細胞生理化学研究室
題名 (原題/訳)	
<p>3-(4-Chloro-2-morpholin-4-yl-thiazol-5-yl)-8-(1-ethylpropyl)-2,6-dimethyl-imidazo[1,2-b]pyridazine: a novel brain-penetrant, orally available corticotropin-releasing factor receptor 1 antagonist with efficacy in animal models of alcoholism.</p> <p>MTPI、新規脳浸透性経口コルチコトロピン放出因子受容体 1 拮抗薬のアルコール依存症動物モデルにおける有効性</p>	
執筆者	
Gehlert DR, Cippitelli A, Thorsell A, Le AD, Hipskind PA, Hamdouchi C, Lu J, Hembre EJ, Cramer J, Song M, McKinzie D, Morin M, Ciccocioppo R, Heilig M.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
J Neurosci. 27(10):2718-2726. (2007)	
キーワード	
MTIP、コルチコトロピン放出因子受容体 1 拮抗薬、アルコール依存症、脳浸透薬	
要旨	
<p>本研究は臨床応用の可能性を有する新規コルチコトロピン放出因子受容体 1 (CRF1) 拮抗薬の、アルコール依存症モデル動物における in vivo 前臨床試験での活性について記述する。3-(4-Chloro-2-morpholin-4-yl-thiazol-5-yl)-8-(1-ethylpropyl)-2,6-dimethyl-imidazo[1,2-b] pyridazine (MTIP) はラット下垂体膜とクローンヒト CRF1 への ¹²⁵I-sauvagine 結合を ~nM の親和性で阻害し、CRF2 受容体や他の薬物標的へは結合しない。ラットへの経口投与後、MTPI は ex vivo でのラット小脳膜への ¹²⁵I-sauvagine 結合を約 1.3 mg/kg の ED₅₀ で阻害し、経口バイオアベイラビリティは 91.1% である。他の CRF1 拮抗薬の R121919 や CP154526 と比べて、MTIP は著しく低い分布容積とクリアランスを有する。MTIP (1-10 mg/kg) は open-field 行動活性や高架十字迷路の基本探索行動に影響しなかった。対照的に、MTIP は 3 g/kg アルコールからの離脱時の不安効果を用量依存性に改善した。同様に、MTIP はアルコール依存歴のある Wistar ラットやアルコール高嗜好性の遺伝モデルである msP ラットでの過剰なアルコール自己投与を、非依存 Wistar ラットには効果を及ぼさない用量で、遮断した。さらに、MTIP は依存歴のある Wistar ラットと msP ラットでのストレス誘発性アルコール探索行動の再燃を遮断した。これらの結果は MTIP はアルコール依存症の治療薬として有望な候補であることを示している。</p>	