

論文内容の要旨

博士論文題目 CysLT₁/CysLT₂ 受容体拮抗薬の創製に関する創薬研究

氏 名 板谷 敏

【背景】喘息は、繰り返し起こる喘鳴、咳及び呼吸困難が特徴とされる閉塞性呼吸器疾患で、患者数は 100 万人前後とされている。これまで、多くの喘息治療薬が開発され、発売されているが、これら薬剤に対して抵抗性を示す重篤な症状を呈する患者が存在することから、より安全で強力な効果を示す薬剤が求められている。

【目的】本研究は、すでに喘息治療薬として発売されている CysLT₁ 受容体拮抗薬と同等の有効性を示すだけでなく CysLT₂ 受容体も拮抗することで、既存のロイコトリエン拮抗薬の非奏効例だけでなく重症気管支喘息に対しても有効性を示す可能性のある強力な CysLT₁/CysLT₂ 受容体拮抗薬を見出すべくことを目的とした。

【結果】化合物ライブラリのスクリーニングで得られたヒット化合物から、CysLT₂ 拮抗作用の向上を目指し合成展開を行った。その結果、強力な CysLT₁/CysLT₂ 受容体拮抗作用を有するジカルボン酸誘導体化合物を初めて見出した。しかしながら得られた化合物は、極めて低いラット生体内利用率を示した。そこで水素結合供与体数/水素結合受容体数の削減及びカルボン酸の酸性度を減弱させることで、経口吸収性の向上を目指した。その結果、極めて良好なラット生体内利用率を示すインドール誘導体を見出した。また、合成展開したジカルボン酸誘導体の物理化学パラメータ分析を行うことで、ジカルボン酸誘導体の経口吸収性向上のための物理化学パラメータの指標を見出した。

次にインドール誘導体から、*in vivo* 活性の向上及び経口吸収性の種差のない化合物を目指し合成展開を行った。具体的には、分子の自由度を制限するためにリンカーの 2 重結合を 3 重結合に変換し、カルボン酸の酸性度を減弱させるためにインドール-1-酢酸をインドール-1-酪酸誘導体に変換した。それによりラット、モルモット、及びイヌにおいて種差なく良好な薬物動態を示し、CysLT₁/CysLT₂ 依存的な喘息モデルにおいて低用量で高い効果を示す化合物を見出した。さらに得られた化合物は、ヒト組織を用いた検討においても、強い気管筋収縮抑制作用を示したことから、臨床試験の候補化合物として選択した。現在、世界初の CysLT₁/LT₂ 拮抗剤としての上市をめざし、第二相臨床試験を実施中である。

氏 名	板谷 敏
-----	------

(論文審査結果の要旨)

システインルイコトリエン (CysLTs ; LTC₄、LTD₄、LTE₄) は、肥満細胞や好酸球などで産生され、気道収縮作用や気道血管透過性亢進作用等を有し、アレルギー疾患のメディエーターとして知られている。本論文では、CysLTs の受容体である CysLT₁ 及び CysLT₂ の両受容体を拮抗することで、喘息治療薬として発売されている CysLT₁ 受容体拮抗薬より高い有効性を示すことが期待される CysLT₁/CysLT₂ 受容体拮抗薬の創製を目指し研究を行い、以下の知見を得た。

1. 高い拮抗活性を有する初めての CysLT₁/CysLT₂ 拮抗薬の創出

化合物ライブラリのスクリーニングで得られたヒット化合物から、CysLT₁/CysLT₂ 拮抗作用の向上を目指し合成展開を行った。その結果、強力な CysLT₁/CysLT₂ 拮抗作用を有するジカルボン酸誘導体を見出し、また、CysLT₁/CysLT₂ 拮抗活性を示すための構造活性相関情報を得た。

2. ジカルボン酸を有するベンゾオキサジン骨格の変換

経口吸収性の向上のため、水素結合供与体数/水素結合受容体数の削減、及びカルボン酸の酸性度の低減を目指した合成展開を行った。それにより、ラットで良好な経口吸収性を示し、LTD₄ で誘発された気道収縮を用量依存的に抑制するインドール誘導体を見出した。さらにジカルボン酸誘導体の物理化学的パラメータの分析を行うことで、ジカルボン酸を有しながらも高い経口吸収性を示す物理化学的パラメータを見出した。

3. ジカルボン酸を有するインドール誘導体の合成と生物活性

有効投与量の低減及び経口吸収性における種差の克服を目指し合成展開を実施した結果、ラット、モルモット、及びイヌにおいて種差なく良好な薬物動態を示し CysLT₁/CysLT₂ 依存的な喘息モデルにおいて低用量で高い効果を示す化合物を見出した。またこの化合物は、ヒト組織を用いた検討においても、CysLT₁ 拮抗薬より強い気管筋収縮抑制作用を示すことを確認できたことから臨床試験の候補化合物として選択した。

以上のように本論文では、ジカルボン酸構造を有しながらも良好な経口吸収性及び有効性の期待できる初めての CysLT₁/CysLT₂ 拮抗薬の獲得に成功している。これらは、創薬化学的、学術研究として高く評価でき、物質科学の発展に貢献していると認められる。よって、審査委員一同は本論文が博士（理学）の学位論文として価値のあるものと認めた。