

氏 名	ばん 正 和
学位(専攻分野)	博 士 (人間・環境学)
学 位 記 番 号	論 人 博 第 18 号
学位授与の日付	平 成 17 年 11 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	I 型アレルギー反応の即時相及び遅発相に作用する新規アレルギー疾患 治療薬の合成研究

論文調査委員 (主 査)
教 授 山口良平 教 授 堀 智孝 教 授 山本行男 教 授 田村 類

論 文 内 容 の 要 旨

本学位論文は I 型アレルギー反応の即時相並びに遅発相に作用する新規アレルギー疾患治療薬の開発を目的としたアクレオザスト (INN) の創製に関するものである。疾患の重症化や難治化には遅発相が深く関わっているが、従来の抗アレルギー薬は即時相には効果があるものの遅発相には効果がない。申請者はこの遅発相を抑制することがアレルギー疾患の新たな治療薬を提供することに繋がると考え、従来の抗アレルギー薬をシード化合物として種々変換した結果、アクレオザストという即時相並びに遅発相にも効果が認められる新たな化合物を見出した。

序章では、まず研究の背景を述べている。近年、環境変化に伴いアレルギー疾患の患者数が増加しており、中でも I 型アレルギー反応により引き起こされ、3 大アレルギー疾患と言われるアトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、気管支喘息の乳幼児での罹患率が多くなっている。この I 型アレルギー反応に起因する疾患として気管支喘息を取り上げ、即時相発症後数時間で起こる、炎症性細胞が関与した遅発相の重要性について述べている。この遅発相の段階においては従来の抗アレルギー薬は効果がなく、唯一ステロイド剤が効果を示すことが知られているが、ステロイド剤は副作用が強いことが大きな問題である。従って、遅発相にも効果が認められる新たな薬物の開発が望まれている。

申請者は遅発相における炎症に着目し、その中で中心的役割を果たす好酸球が炎症部位に浸潤するには血管内皮細胞と好酸球の接着因子 (VCAM-1/VLA-4) が重要であり、この接着を抑制することが新たな治療薬の開発に繋がると考えた。

第 1 章では、申請者はまずシード化合物として即時相に効果が認められているタザノラスト等のオキサミン酸エステルに着目し、ピリミジンオキサメート誘導体を合成し、その薬理作用をラット受動皮膚アナフィラキシー反応 (ラット PCA 反応) で評価し、強い抗アレルギー作用 (即時相抑制効果) がある事を見出した。しかしながら安全性試験において腎毒性が認められたので、これ以上の検討を中断した。

第 2 章では、前章で得られたピリミジンオキサメート誘導体での知見を基に、即時相に効果が認められる従来の抗アレルギー薬の構造を解析し、即時相で作用発現に必須の構造は芳香環側鎖におけるグリコロイルアミド基であることを突き止め、リード化合物として 2,4-ビス(メトキシアセチルアミノ)-6-ピペリジノピリミジンを見出した。この化合物にはヒスタミン等の遊離抑制作用や拮抗作用がないことから、その PCA 反応抑制効果の作用機序は従来の治療薬のものとは異なると考えられる。

第 3 章では、芳香環としてピリミジン環以外にチアゾール環やチアジアゾール環を選択して合成を行ったところ、フェニルチアゾール誘導体に強い抗アレルギー作用が認められた。更にフェニル環とチアゾール環を縮合したベンゾチアゾール誘導体、更にはベンゼン環に置き換えた化合物を合成したところ、非常に強い作用が認められた。これらの化合物の遅発相での効果を確認するために、ヒト好酸球とヒト臍帯静脈由来培養血管内皮細胞の接着抑制効果を評価したが、弱い抑制作用が認められるに止まった。

第 4 章では、化合物の抗アレルギー作用を維持しつつ (第 3 章)、好酸球接着阻害作用を高める目的でビスグリコロイルアミノベンゼン誘導体を合成した。これらの過程の中でベンゼン環上の置換基、更にはグリコロイル基の水酸基の置換に関

する構造活性相関を明らかにした。種々の化合物の中でも3,5-ビス(グリコロイルアミノ)ベンゾニトリル誘導体に非常に強い抗アレルギー作用が認められ、そのED₅₀値は1 mg/kg(経口投与)以下と非常に強いものであった。また、これらの化合物の好酸球接着抑制作用を評価したところ、IC₅₀値が 10^{-7} ~ 10^{-8} Mという良好な結果を得た。さらに、それらのビスグリコロイルアミノ体の一方のアミド基を加水分解した化合物にも強い接着抑制活性が認められた。

以上の様に強い抗アレルギー作用と好酸球接着抑制作用を持つ化合物の中から、3,5-ビス(アセトキシアセチルアミノ)-4-クロロベンゾニトリル(アクレオザスト)を選択し、自然発症ヒツジ喘息モデルで、その薬理作用を評価した。本化合物は抗原吸入前の投与で、即時相、遅発相並びに気道過敏性の亢進を抑制し、更には即時相発症後の投与でも遅発相並びに気道過敏性亢進を抑制した。また、遅発相発症後の投与により気道過敏性亢進も抑制し、更には気道過敏性亢進状態が成立した後の投与においても気道過敏性亢進症状を抑制した。

この様にアクレオザストは自然発症ヒツジ喘息モデルにより、即時相並びに遅発相、更には気道過敏性にも効果があることが認められた。また安全性においても薬物動態的にも優れていることが確認された。

第5章では、アレルギー反応のメカニズムについて、抗VLA-4抗体がPCA反応を抑制するという最近の研究を考察した結果、アクレオザストの即時相における抑制効果においても、接着因子阻害作用の関与がある事を示唆している。また、上述した一連の化合物の構造活性相関に基づき、抗アレルギー作用発現に必要な構造として、2つのグリコロイルアミノ基の重要性を述べ、1つのグリコロイルアミノ基を変換することにより、より効果の強い化合物に導きうる可能性に言及している。

論文審査の結果の要旨

近年、人間を取り巻く生活環境や自然環境の変化に伴い、世界的にもアレルギー疾患が増加している。アレルギー反応は大きく分けて4つに分類されるが、中でもI型アレルギー反応により引き起こされるアトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、気管支喘息のいわゆる3大アレルギー疾患の罹患率が多くなっており、その原因の多くは環境悪化によるものと言われている。

このI型アレルギー反応に起因する疾患は以下の様にして発症する。

生体に異物(抗原)が侵入すると種々の免疫応答の結果、免疫グロブリンE(IgE)と呼ばれる抗体が産生される。このIgEは肥満細胞や好塩基球の細胞表面に結合し、これによってヒスタミン等の化学伝達物質が放出され、種々のアレルギー症状を呈する。通常このような反応は抗原侵入後、約1時間程度で起こり、即時相と呼ばれている。この段階に作用する薬物としては、化学伝達物質遊離抑制薬や化学伝達物質拮抗薬などの抗アレルギー薬が既にいくつが開発されている。

一方、即時相発症後数時間して、好酸球が血管内皮細胞に浸潤して、炎症症状を呈する。このため気管支喘息などでは気道過敏性亢進状態を引き起こし、重症化・難治化の原因となっている。この段階は遅発相と呼ばれ、従来の抗アレルギー薬は効果がなく、唯一ステロイド剤が効果を示す。しかしながら、ステロイド剤は副作用が強く服用が制限されるため、遅発相や気道過敏性の亢進に効果のある治療薬の開発が望まれている。

申請者は、遅発相において好酸球が炎症部位に浸潤するには、血管内皮細胞と好酸球の接着が重要であり、この接着を抑制することが新たな治療薬の開発に繋がると考え、種々の化合物を合成した。そして、即時相についてはラット受動皮膚アナフィラキシー反応(ラットPCA反応)を、遅発相についてはヒト好酸球とヒト臍帯静脈由来培養血管内皮細胞の間の接着抑制効果を用いて、その抗アレルギー作用を評価した。更に、自然発症ヒツジ喘息モデルにより、即時相と遅発相そして気道過敏性についても薬効を評価した。

申請者は、まずシード化合物として即時相に効果が認められているタザノラスト等のオキサミン酸エステルに着目し、ピリミジンジオキサメート類を合成し、それらに強い抗アレルギー作用がある事を見出した。しかし、腎毒性のためにこの化合物の検討を中断した。そこで従来から即時相に効果が認められる抗アレルギー薬の構造を精査して、作用発現に必須の構造として芳香環側鎖におけるグリコロイルアミド基の重要性を見出した。この発見はカルボニル基をメチレン基に変換することにより達成されており、従来の治療薬の作用機序とは異なる可能性があり、その意義は大きい。

この結果に基づき、2,4-ビス(メトキシアセチルアミノ)-6-ピペリジノピリミジンをリード化合物として、次のように構

造最適化を実施した。

まず、芳香環としてピリミジン環以外にチアゾール環やチアジアゾール環を選択し、種々の化合物の合成を行い、フェニルチアゾール誘導体やベンゾチアゾール誘導体に強い抗アレルギー作用があることを見出した。しかしながら、これらの化合物の好酸球接着抑制作用は非常に弱く、遅発相には効果のないことがわかった。

次に、芳香環としてベンゼン環を選択し、種々の化合物を合成して、3,5-ビス(グリコロイルアミノ)ベンゾニトリル誘導体が、従来の医薬品と匹敵する非常に強い抗アレルギー作用を示すことを明らかにした。なお、ニトリル基をカルボキシル基等に変換すると、その効果が大幅に減少することも見出しており、構造活性相関の点から興味深い結果である。さらに、この化合物の好酸球接着抑制作用を評価して、遅発相にも大きな効果を及ぼすことを明らかにした。ここに、即時相と遅発相の両方に作用を示す化合物が初めて発見されたことになる。また、申請者はビスグリコロイルアミノ体の一方のアミド基を加水分解した化合物にも強い接着抑制活性があることを見出しており、体内中での薬物動態と作用機序を考える上で、重要な点である。

この様に強い抗アレルギー作用と好酸球接着抑制作用を持つ化合物の中から、3,5-ビス(アセトキシアセチルアミノ)-4-クロロベンゾニトリル(INN: アクレオザスト)を選択し、その薬理活性を自然発症ヒツジ喘息モデルで評価している。その結果、本化合物は抗原吸入前、即時相発症後、遅発相発症後、更には気道過敏性亢進状態が成立した後の投与においても、症状を抑制する大きな抗アレルギー効果を示すことが発見された。すなわち、治療薬としてだけでなく、予防薬としての可能性を示している。その後、アクレオザストは安全面でも薬物動態的にも優れていることが確認され、既に臨床試験の段階に入っている。

以上の様に、従来のI型アレルギー反応治療薬の問題点を明らかにして、種々の化合物の合成を行い、構造活性相関を丹念に調査することにより、即時相と遅発相の両方に作用するアクレオザストを合成・発見したことは、高く評価できる。したがって、本研究は有機分子の構造や機能及び環境や生体との相互作用を研究する人間・環境学研究科相関環境学専攻分子・生命環境論講座にふさわしい内容である。

よって本論文は博士(人間・環境学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成17年8月23日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。