氏　　名	森　本　啓　氏（もり　もと　ひろ　し）
学位(専攻分野)	博　士（薬　学）
学位記番号	論薬博第 670 号
学位授与の日付	平成 14 年 3 月 25 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	高選択的エンドセリン—A 受容体拮抗薬の創製
論文調査委員	（主査）教授 藤井信孝　教授 富岡　清　教授 冨士　薫

論文内容の要旨

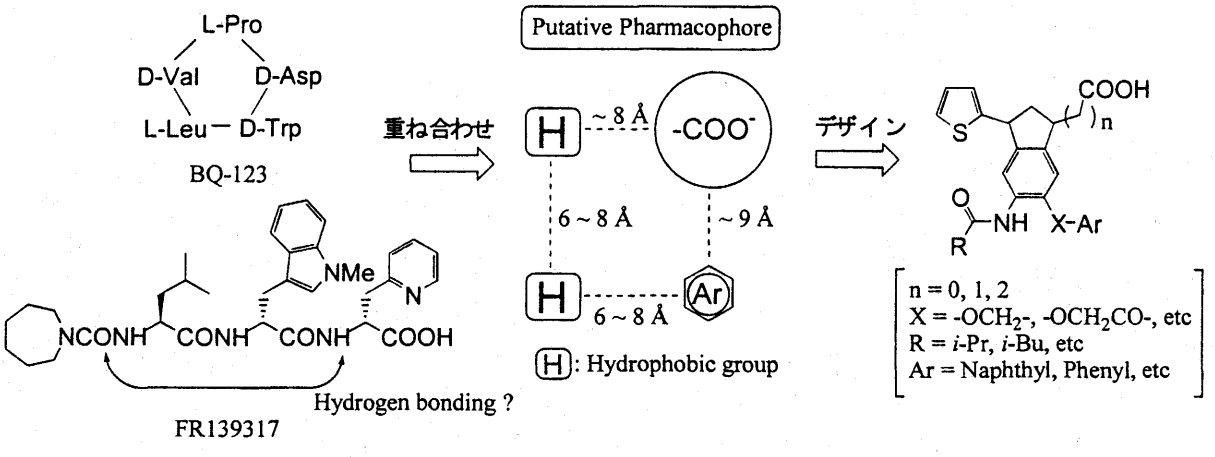
エンドセリン（ET）は1988年，血管内皮細胞上清から強力かつ持続的な血管収縮活性をもつ因子として単離構造決定された。ET は現在その構造，薬理活性が異なる 3 種のイソペプチド即ち ET-1，ET-2 及び ET-3 から成る ET ファミリーを形成することが知られている。また，これらの生体内 ET アゴニストの結合性の違いから 2 種類の受容体，すなわち ET_A 受容体（binding affinity；ET-1＝ET-2＞ET-3）及び ET_B 受容体（binding affinity；ET-1＝ET-2＝ET-3）の存在が明らかにされている。

ET は平滑筋の収縮，弛緩のみならず，各種ホルモンの分泌制御，細胞増殖など多様な生理活性を示す。また，高血圧，脳血管障害，肺性高血圧，腎障害，心不全，心筋梗塞，動脈硬化，喘息など種々の病態において血中 ET レベルの上昇が認められ，これらの病態の発症，増悪に深く関与していることが示唆されてきた。従ってこれらの ET の作用を特異的に阻害する拮抗薬は上記の疾患の有用な治療薬になると考えられる。

研究開始当時は ET_A 選択的拮抗薬としてペプチド性化合物である BQ-123 と FR139317 が知られていたが，それらは経口活性が無く，作用持続が短いという問題を有し，治療薬としても，また慢性疾患の病態の解明のためのプローブとしても不適当と考えられた。著者はこれらの問題点を考慮して，強力かつ持続的で経口活性を有する非ペプチド性 ET_A 選択的拮抗薬の開発を目的として研究を開始した。

第 1 章　Computer Assisted Drug Design による非ペプチド性リード化合物の創製

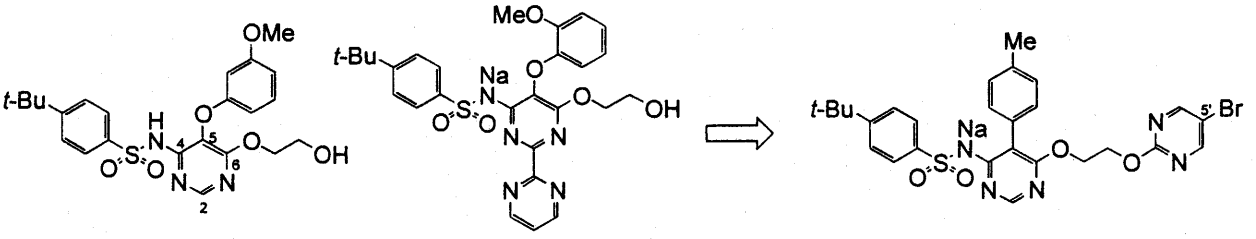
最初に，環状ペプチド BQ-123 と鎖状ペプチド FR139317 を構成するアミノ酸官能基の類似性から，FR139317 の活性コンフォメーションは分子内水素結合による折れ曲がり構造であると推定し，両者の重ね合わせをもとに分子モデリングにより活性発現に必要と考えられるファーマコフォアモデルを構築した。それに適合するようにインダン骨格をテンプレートとしてこれらのペプチド性化合物のアミノ酸側鎖官能基を導入した誘導体をデザインし，合成を実施した結果，一連のインダ



ン誘導体にET_A阻害活性を認め，新規リード化合物の創製に成功した。

第2章　ピリミジンスルホンアミド誘導体の合成と構造活性相関研究

次いで，当時唯一の非ペプチド性拮抗薬として報告されていたピリミジンスルホンアミド誘導体に着目し，構造活性相関研究を展開した。Roche グループはこのET_A/ET_B非選択的拮抗薬のピリミジン6位の側鎖水酸基が活性発現に必須であると考えていたが，著者はこの部分にET_Aレセプターと相互作用し得る置換基を導入することによりET_A選択性を出せるのではないかと考えた。実際に，この部分の構造修飾の結果，5'位に置換基を有する2-ピリミジニルエーテルを導入した誘導体が極めて強力な活性を有することを明らかにした。その中で，Roche グループの Bosentan に比してはるかに強力な阻害活性を有し，かつET_A受容体に選択的である T-0115 を見出すことに成功した（ヒト型ET_Aレセプター：Ki＝0.0042±0.0038 nM，ヒト型ET_Bレセプター：Ki＝130±50 nM）。



Ro.46-2005　　Bosentan　　T-0115

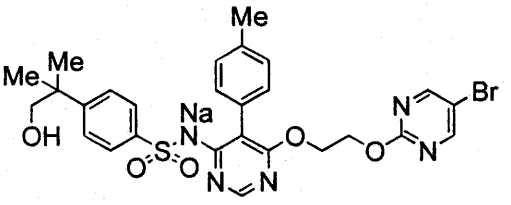
合成した化合物の構造活性相関，及び文献上知られている非ペプチド性アンタゴニストに関する情報を基にすると，T-0115 の 2-ピリミジニルエーテル部分がET_Aレセプターの「pyrimidine binding site」ともいうべきポケットにおいて Tyr129 とのアロマティック相互作用か水素結合，あるいはその両方によって認識されることにより強力な阻害活性を発現していると考えられる。

第3章　新規合成法による母核ピリミジンの2，4及び5位の修飾

構造活性相関研究及びより優れた薬効を有する化合物の探索のために，母核ピリミジン環の簡便な修飾法を考案し，効率的な合成展開を図った。その研究過程において 4-アミノピリミジン誘導体とスルホニルクロリドとのカップリング法，Pd 錯体を触媒とするクロスカップリング反応による5位修飾法，及びメタンスルホニル基を用いた2位修飾法を見出し，種々の誘導体合成に応用した。

第4章　水溶性ET_A拮抗薬 TA-0201 の開発

T-0115 は極めて強い活性とET_A選択性を示したが，その代謝の動物種差と低いバイオアベイラビリティーの問題を有していた。これらを改善する目的で T-0115 及びその誘導体の母核ピリミジンの4，5及び6位側鎖部分に水酸基あるいはカルボン酸を導入した水溶性化合物を探索した結果，優れた薬効プロファイルを有する TA-0201 を創製することに成功した。TA-0201 は in vitro におけるET_Aに対する強力な結合阻害作用と選択性のみならず（ヒト型ET_Aレセプター：Ki＝0.015±0.004 nM，ヒト型ET_Bレセプター：Ki＝41±21 nM），心筋症ハムスターを用いた心不全モデルにおいて顕著な改善効果を示した。



TA-0201

以上のように，著者は優れた薬効プロファイルを有する非ペプチド性のET_A選択的拮抗薬 TA-0201 を開発した。本研究は心不全などの疾患に対する優れた治療薬などET_A受容体を標的とする創薬研究に有益な基礎的知見を提供するものと判断される。

論文審査の結果の要旨

1988年，柳沢，真崎らにより強力な内因性血管平滑筋収縮因子として単離構造決定されたEndothelin（ET）は，発見当初より，高血圧，脳血管障害，心不全，心筋梗塞等の病態との関連が指摘され，その受容体拮抗剤は創薬標的の一つとして大きな注目を集めてきた。

本論文は，経口投与可能で持続性の高い非ペプチド性ET_A受容体選択的拮抗薬の創出を目的として行われたものである。

著者はまず，ペプチド性ET_A-選択的拮抗薬として報告されていたBQ-123とFR139317の重ね合わせによる分子設計研究からインダン骨格を鋳型とするファーマコフォアモデルを構築し，一連の誘導体の構造活性相関研究（SAR）を行った。その結果，低活性乍らET_A阻害活性を有するリード化合物を見出した。予期せぬ細胞毒性の為それ以上の研究展開を断念せざるを得ながったが，各種の誘導体合成が可能な創薬テンプレートの設定は今後のペプチドリード医薬品の開発研究に有益な基礎的知見を提供するものである。

また，著者はRoche社のET_A/ET_B非選択的ピリミジンスルホンアミド誘導体，Bosentan，の化学構造に着目し，ET_A受容体のTyr-129との選択的相互作用を期待して，6位水酸基への芳香環導入の効果を詳細に検討した。その結果，2-ピリミジニルエーテル型誘導体が強力且つ特異的ET_A受容体阻害活性を発現することを見出した。また，本誘導体のSARを実施するに際して，母核ピリミジンの2位，4位，5位の修飾法に詳細な検討を加え，効率的な合成展開を計った。その結果，2位修飾に関しては無置換体，2-ヒドロキジエチルアミノ体，4-ヒドロキシピペリジノ体，及び4-モルホリノ体が，4位スルフォンアミド部分としてはパラ位にかさ高いアルキル基を有するベンゼンスルフォンアミド基が，5位置換基としてはパラ位に比較的小さな置換基を有するフェニル基がET_A選択的阻害活性の発現に有効であることを明らかにした。さらに，これらのSARデータを基にしてリード化合物，Bosentan，に比して格段に強力且つ特異的なET_A受容体拮抗薬，T-0115，を見出した。T-0115はマウス心不全モデルにおいて顕著な生存率改善効果を示したが，著者は更に薬物動態の改善と動物間の代謝種差の低減を目的としてT-0115の代謝物をリードとしたSARを実施し，上記心不全モデルで劇的な延命効果を有する誘導体，TA-0201，の創出に成功した。

本研究で見出されたTA-0201は現在臨床評価中であるが，ETが関与する各種病態の解明のための探索子として，あるいはその治療薬として極めて有用であると判断される。

よって，本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

更に，平成14年2月28日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。