

氏 名 さわ だ ゆ き
澤 田 由 紀
学位(専攻分野) 博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号 論 薬 博 第 715 号
学位授与の日付 平成 16 年 9 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 非ペプチド性ブラジギニン B₂ リガンドに関する研究

(主 査)
論文調査委員 教授 藤 井 信 孝 教授 富 岡 清 教授 金 子 周 司

論 文 内 容 の 要 旨

ブラジギニン (BK) は、主に B₂ 受容体を介して強力かつ多彩な生理活性を発現するペプチドで、B₂ 受容体アンタゴニストおよびアゴニストの開発は、BK の病態生理学的な役割の解明と BK の関与する疾患に対する新規治療薬の創製に重要である。

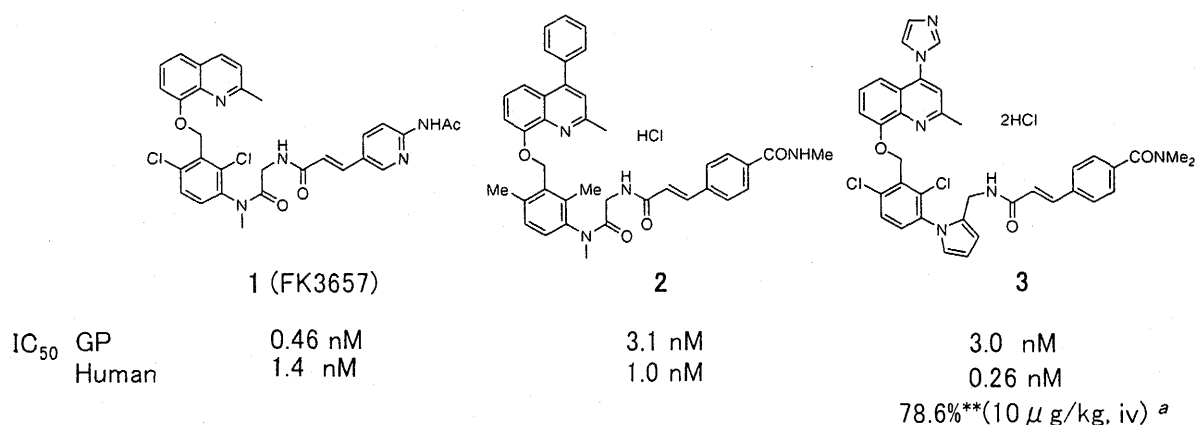
著者らは、世界初の経口投与可能な非ペプチド性 B₂ アンタゴニスト FK3657 を創出し、その活性コンフォメーションを既に報告しているが、静脈内投与を行うには本物質の溶解度が低いことが問題となっていた。

著者は、急性肺炎、外傷性脳浮腫など経口投与が困難な重篤な疾患への非ペプチド性 B₂ アンタゴニストの適用を考え、溶解性の向上を目指した合成研究及び構造活性相関研究を実施した。更にその知見を元に非ペプチド性 B₂ フルアゴニストの創出に成功した。

I. 静脈内投与可能な非ペプチド性 B₂ アンタゴニストの創出

まず著者は、FK3657 の基本骨格を基に活性を減弱させることなく親水性置換基を導入できる位置の探索を行った。キノリン環 4 位周辺に置換基を許容する空間があるのではないかと考え、まず、4-フェニル誘導体 2 を合成した。2 は、ヒト、モルモット両 B₂ 受容体に強い親和性を示し、仮説が支持された。

図 1 非ペプチド性 B₂ アンタゴニスト



a) *In vivo* (iv): モルモット BK (5 μg/kg) 誘発気管支収縮反応の抑制率 (%)

次に水溶性向上を目的として、4 位フェニル基を塩基性へテロ環に変換した。いずれの化合物もモルモット B₂ 受容体に対しては無置換体 비해親和性が低下したが、ヒト B₂ 受容体に対する親和性は、数倍向上した。中でもイミダゾリル誘導体は溶解性にも優れ、末端アシル基の最適化により、3 を代表として、静脈内投与でモルモット BK 誘発気管支収縮反応に対し強い抑制効果を示す化合物が見出された。キノリン環 4 位周辺の環境はヒトとモルモットの B₂ 受容体間で異なり、種差の一因になっていると推定され、計算化学的にもこの考察を支持する結果が得られた。

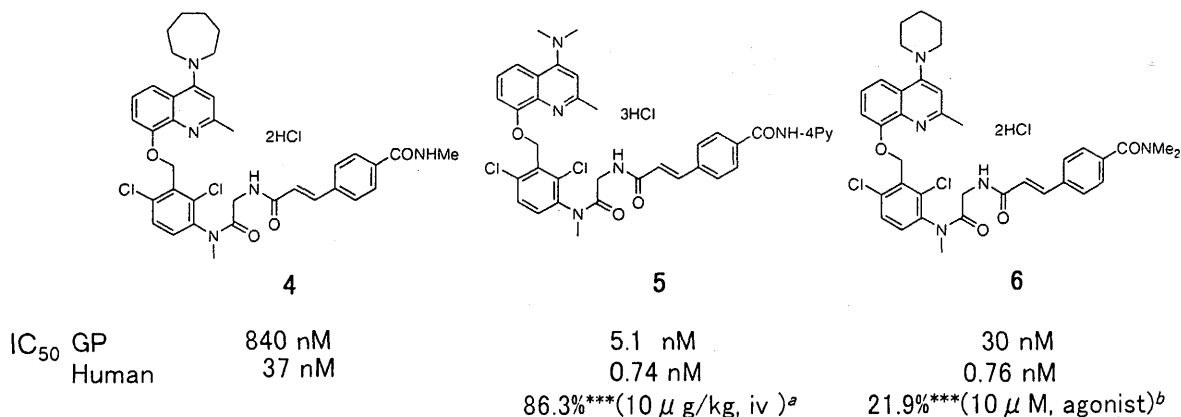
II. 脂肪族アミノ基の導入による静脈内投与可能な非ペプチド性 B₂ アнтаゴニストの創出及び種差、アゴニスト作用発現の考察

次に著者は、キノリン環4位置換基の立体的、静電的効果をさらに精査するため、各種脂肪族アミノ基を導入した。

その結果、4のような大きな脂肪族アミノ基を導入すると、特にモルモット受容体への親和性が低下することが明らかとなり、ヒト、モルモット B₂ 受容体間で、より明確な種差が認められた。ヒト、モルモット両 B₂ 受容体に強い親和性を有していたジメチルアミノ誘導体においては、5に代表される静脈内投与で強力な B₂ 拮抗作用を示す化合物が得られた。

予期せぬことに、ピペリジル誘導体6は、ヒト B₂ 受容体を発現した CHO 細胞におけるイノシトールリン酸 (IPs) の産生を弱いながらも光進することが判明した。著者はこの発見に注目し、これらの化合物が非ペプチド性 B₂ アゴニストのリード化合物になりうると考えた。

図2 キノリン環4位に脂肪族アミノ基を有する非ペプチド性 B₂ アнтаゴニスト



a) *In vivo* (iv): モルモット BK (5 µg/kg) 誘発気管支収縮反応の抑制率 (%)

b) Agonist: CHO を用いた BK (10 nM) の IPs 生産値に対する相対値 (%)

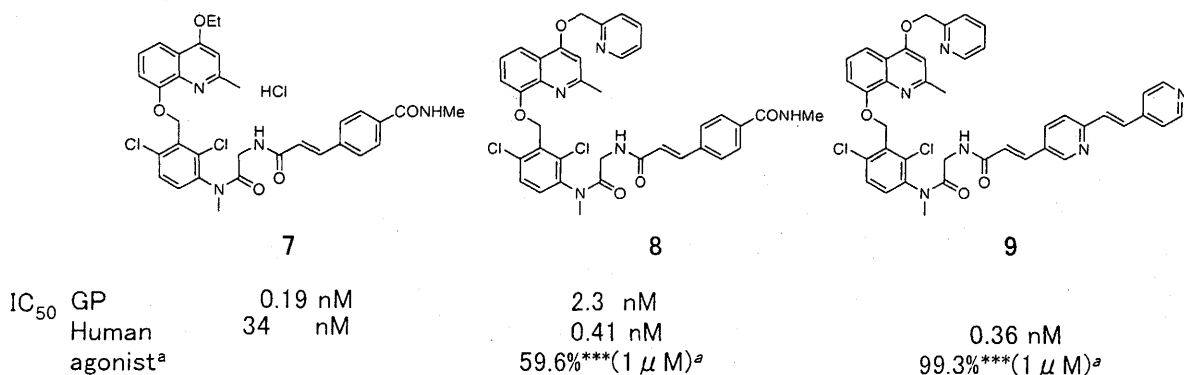
III. 非ペプチド性 B₂ フルアゴニストの創出

非ペプチド性 B₂ アゴニストは、キニン-カソクレイン系の貴重な研究ツールになると共に、虚血性疾患等に対し有用な薬剤になる可能性があるものと期待されるが、研究当時全く前例はなかった。

B₂ アゴニストの研究を開始するに当たり、キノリン環4位置換基がアゴニスト/アンタゴニストプロファイルを規定する重要なファーマコフォアであると推測し、種々の置換基を導入した。4-エトキシ体7は、ヒト B₂ 受容体に対してパーシャルアゴニスト作用を示し、高濃度の BK の作用に対しては強力に拮抗することが判明した。

一方、4位に2-ピリジルメトキシ基を導入した8は、BK の約60%のエフィカシーを有し、*in vivo* でも持続性の強力なアゴニスト作用を示した。これをリードとして末端アミド基の最適化を行った結果、世界初の非ペプチド性 B₂ フルアゴニスト9を見出すに至った。

図3 キノリン骨格を有する非ペプチド性 B₂ アゴニスト



a) CHO を用いた BK (10 nM) の IPs 生産値に対する相対値 (%)

以上、著者は、非ペプチド性 B_2 アンタゴニスト、FK3657、のキノリン環4位に親水性基を導入することにより、静脈内投与で強力な B_2 拮抗作用を示す化合物群を見出した。また、キノリン環4位置換基が、ヒトとモルモット B_2 受容体間の種差に大きく影響すると共に、アゴニスト/アンタゴニストプロファイルを規定する重要なファーマコフォアであることを明らかにし、非ペプチド性 B_2 フルアゴニストを創製した。

論文審査の結果の要旨

古くから知られている生理活性ペプチド、ブラジキニン (BK)、の受容体には少なくとも二つのサブタイプが知られており、ともに G-蛋白質共役型受容体である。このうち、 B_1 受容体は慢性炎症や敗血症ショック等により誘導されるが、 B_2 受容体は殆どすべての細胞種に構成的に発現している。BK の生理活性は主として B_2 受容体を介して発現することから、BK の関与する疾病の解明のための探索子や治療薬として B_2 受容体のアンタゴニストやアゴニストの開発の意義は大きい。

本論文は著者らが見出した経口投与可能な非ペプチド性 B_2 受容体拮抗剤 FK3657 を鍵化合物とした静脈投与可能な B_2 受容体特異的アンタゴニストとアゴニストの創出に関する研究を記述している。

著者は FK3657 の構造活性相関研究から本物質を構成する 2-メチルキノリン環4位の置換基の重要性に着目し、ヒトおよびモルモットの動物間種差の活性の相違およびアゴニスト活性/アンタゴニスト活性の発現調節に極めて重要な役割を果たしていることを、一連の誘導体合成と CoMFA (Comparative Molecular Field Analysis) を用いた三次元構造活性相関研究により明らかにした。さらに末端アシル基の最適化により、ヒト B_2 受容体に対して高いアンタゴニスト活性を有し、静脈内投与においてモルモットの BK 誘発気管支収縮反応を低濃度で顕著に抑制する開発候補化合物を見出した。

著者は B_2 受容体アンタゴニストの構造活性相関研究の際に 2-メチルキノリン環4位置換基としてピペリジル基、モルフォリル基を導入するとヒト B_2 受容体を発現した CHO 細胞においてイノシトールリン酸の産生を観察したことに着目して、FK3657 と同様な基盤構造を有する非ペプチド性フルアゴニストの開発にも成功した。

本研究により創出された生体内において安定な非ペプチド性 B_2 受容体アゴニストおよびアンタゴニストの開発は、今後 BK の病態生理学的な役割の解明と BK の関与する疾患に対する新規治療薬の創製のためにも極めて重要なツールと知見を提供すると判断される。

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16年7月15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。