

審査の結果の要旨

氏名 池田 正太

エンドセリンは強力な血管収縮作用を筆頭に、血管弛緩作用、心筋収縮力増強作用、細胞増殖作用など、多種多様な生理活性を有する内因性のペプチドであり、心筋梗塞や心不全をはじめとする多くの疾患において、病態悪化因子としての役割が注目されている。内因性エンドセリンの作用を阻害する低分子化合物は、エンドセリンの生理学的作用を明らかにするツールとしてのみならず、これらの疾患に対する新しい治療薬となることが期待されているが、ET_A および ET_B 両受容体に対して拮抗作用を示す薬剤の報告は無く、臨床における有用性も不明であった。本研究では、6つのアミノ酸からなる環状ペプチド誘導体であり、ET_A および ET_B 両受容体に対して高い親和性を持つ新規エンドセリン ET_A/ET_B 受容体拮抗薬、TAK-044 の薬理学的プロファイルと病態モデルにおける有効性が検討された。

まず、*in vitro* の実験系を用いて、TAK-044 のエンドセリン拮抗作用が検討された。ウサギ心室筋膜標本および小脳膜標本への標識エンドセリン-1 (ET-1) の結合阻害実験と、ブタ冠動脈摘出血管標本を用いたエンドセリン収縮拮抗実験により、TAK-044 は ET_A および ET_B 受容体に対して強いエンドセリン拮抗作用を示すことが明らかとなった。

次に、TAK-044 の *in vivo* におけるエンドセリン拮抗作用の薬理学的プロファイルを明らかにする目的で、麻酔ラットを用いた検討が行われた。麻酔ラットに ET-1 もしくは ET_B 選択的作動薬であるサラフトキシシ S6c を静脈内投与することにより生じる、一過性の降圧反応と、その後の持続的な昇圧反応に対する、TAK-044 と、ET_A 受容体選択的拮抗薬の BQ-123 の作用が比較検討された。その結果、TAK-044 は *in vivo* においても持続性のあるエンドセリン拮抗薬として働き、ET_A および ET_B 両受容体による昇圧反応と ET_B 受容体による降圧反応を強力に抑制する事が明らかとな

った。更にサラフォトキシシン S6cを用いた精査実験により、昇圧（血管収縮）に關与する ET_B 受容体 (ET_{B2})と降圧（血管弛緩）に關与する ET_B 受容体 (ET_{B1})が TAK-044 と BQ-123 に対する感受性の差によって薬理学的に區別されることが明らかとなった。

更に、エンドセリン拮抗薬の臨床適応疾患の一つと考えられる急性心筋梗塞に対する有効性が検証された。ラット冠動脈虚血-再灌流心筋梗塞モデルにおいて TAK-044 の虚血前投与、再灌流前投与および再灌流 1 時間後投与は有意な心筋梗塞進展抑制作用を示し、TAK-044 が臨床において急性心筋梗塞に対する有用な治療薬となる可能性が示唆された。

TAK-044 の虚血心筋保護作用の作用機序を解明する目的で、麻酔犬スタンドマイオカーディウムモデルにおける作用が検討された。TAK-044 の投与は、心筋血流量に影響することなく、心筋局所壁運動の低下を有意に抑制し、スタンドマイオカーディウムの病態における内因性エンドセリンの關与が初めて示されたとともに、TAK-044 が血流量の改善に起因しない、直接的な虚血心筋保護作用を有することが示唆された。

以上、本研究により、TAK-044 は、内因性 ET-1 が作用するすべてのエンドセリン受容体サブクラスに対して *in vitro* および *in vivo* で強力な拮抗作用を示し、心臓の虚血-再灌流障害を改善することが明らかとなった。また、生理学的な役割の異なる ET_B 受容体が拮抗薬の感受性の差によって薬理学的に區別されることが明らかにされた。これらの成績は、新規エンドセリン ET_A/ET_B 受容体拮抗薬 TAK-044 が、虚血性心疾患に対する有用な治療薬となることを示唆するとともに、 ET_B 受容体の薬理学的サブタイプ (ET_{B1} , ET_{B2})の確立に貢献したものであり、博士 (薬学)に値するものと認めた。