

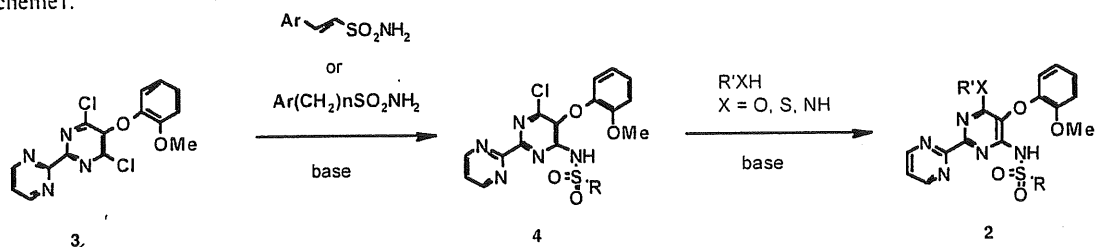
論文審査の結果の要旨

申請者氏名 原田 博規

本論文はエンドセリン (ET) 受容体拮抗薬の創製を目的として行った、新規なスルホンアミド誘導体の合成と構造活性相関に関するもので、三章よりなる。ET はアミノ酸 21 個からなるペプチド性の内皮細胞由来収縮因子で、非常に強力な血管収縮作用と持続的な昇圧作用を有することから、様々な病態の進展への関与が指摘されている。筆者は、この点に着目し、経口投与可能な ET 受容体拮抗薬の創製を目的として、新規なアルケンスルホンアミド及びアルカンスルホンアミド誘導体を合成し、それらを用いて構造活性相関について検討を行った。

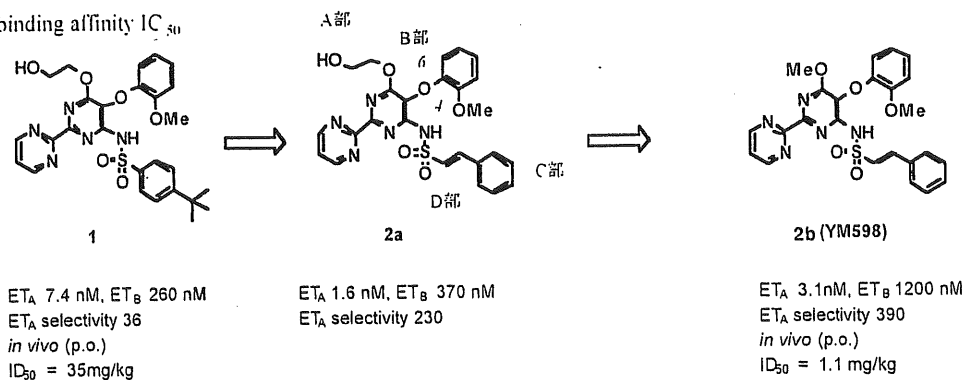
まず序論で研究の背景について概説した後、第一章では ET_A 受容体選択的拮抗薬を指向した合成研究について述べている。エンドセリンは ET_A 受容体及び ET_B 受容体に結合し生理作用が発現するが、研究開始当初の知見では、ET_A 受容体に選択的な拮抗薬が循環器系疾患の治療に有効と考えられた。そこで筆者は ET_A/ET_B 両受容体拮抗薬 Ro47-0203 (Bosentan) 1 をリード化合物とし、ET_A 受容体に選択的な拮抗薬の開発を目指した。合成方法は、Scheme 1 に示す様に、ジクロロピリミジン体 (3) に対する二度の求核置換反応である。

Scheme 1.



研究の初期段階で、1 の tert-ブチルベンゼンスルホンアミド基が 2-フェニルエテンスルホンアミド基に置換された 2a が高い ET_A 受容体親和性及び選択性を示すことがわかった。そこでピリミジン環 6 及び 4 位の置換基 (A-D 部) の変換を行うこととした。

Figure 1. binding affinity IC₅₀

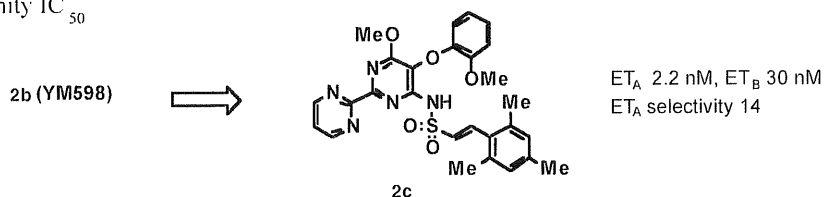


その結果、2b をはじめとする ET_A 受容体選択的拮抗薬を見いだした。また、合成した約 40 種の誘導体の構造活性相関及び分子の重ね合わせの検討により、 ET_A 受容体親和性及び選択性発現に関するいくつかの興味深い知見を得た。

第二章では ET_A/ET_B 両受容体に拮抗する化合物の創製研究について述べている。エンドセリン研究の進展に伴い、 ET_A 受容体ばかりでなく ET_B 受容体の種々の病態に対する関与も指摘されるようになってきた。そこでエンドセリン拮抗薬による治療可能な疾患を広げることが目的とし、 ET_A/ET_B 両受容体の拮抗薬の開発研究を行った。

第一章で見いだした化合物 2b の構造活性相関研究において、2-フェニルエテンシルホンアミド部のフェニル基が ET_B 受容体親和性に影響を与えていることが示唆された。このことから、2b のフェニル基への置換基の導入を検討し、 ET_A/ET_B 両受容体拮抗薬 2c を見いだした。(Figure 2)

Figure 2. binding affinity IC_{50}



第三章では合成した化合物の *in vivo* での活性及び 2b の薬物動態プロフィールについて述べている。覚醒正常血圧ラットの Big ET-1 昇圧抑制試験において、2b は 0.3mg/kg の低い用量の経口投与で 70%以上の高い最大抑制率、6 時間以上の長い作用持続時間を示した。それに対して、 ET_A/ET_B 両受容体拮抗薬 2c は、10mg/kg の経口投与及び静脈内投与においても弱い阻害作用しか示さなかった。

そこで筆者は、 ET_A 受容体選択的な拮抗活性の高かった 2b が候補化合物の中で最も優れていると判断し、脊髄破壊ラットの Big ET-1 昇圧抑制効果を評価した。その結果、Figure 1 に示すように、経口活性の指標となる ID_{50} 値の比較から、2b の経口活性はリード化合物である 1 より約 32 倍向上していることが明らかになった。また、2b はラット及びイヌにおいて、良好な薬物動態を有することもわかった。

以上筆者は、様々な病態に対する治療薬として期待されているエンドセリン受容体の拮抗薬の創製を行い、既存の化合物より優れた ET_A 受容体親和性及び選択性、良好な経口活性及び薬物動態を示す化合物を見いだした。実際に、2b は臨床試験中(第二相)であり、本論文は学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は本論文が博士(農学)の学位論文として価値あるものと認めた。