

論文の内容の要旨

論文題目 血管系細胞選択的増殖阻害剤の構造活性相関に関する研究

氏名 萩田 晴久

1. ヒト冠状動脈血管平滑筋細胞選択的増殖阻害剤の合成とその構造活性相関
心筋梗塞の第一選択の治療法である PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty; 経皮的冠動脈形成術) 施術後の再狭窄や動脈硬化の進行において、血管平滑筋細胞 (vascular smooth muscle cells: SMCs) の増殖、遊走が重要な役割を担っている。SMCs の増殖を誘導する因子は多数報告されているが、その中でも PDGF (platelet-derived growth factor; 血小板由来成長因子) は強力な細胞増殖因子として SMCs の分化、増殖の調節に深く関わっていることが知られている。また、PDGF やその受容体が上記疾患の病態部位に異常に高発現していることが報告されている。これらのことより、PDGF により誘発される SMCs の増殖を阻害する物質は上記疾患の治療薬になりうることを期待される。このような機序の既存薬として、トラニラスト ((*E*)-2-(3,4-dimethoxy-cinnamoylamino)benzoic acid) があげられる。これは日本における第二相ならびに第三相臨床試験において PTCA 後再狭窄に対する有効性が確認されている。しかし、有効性を発揮する投与量 (600 mg/day) において肝障害が高頻度に現れるという問題点がある。一方、300 mg/day の投与においては副作用の発現比率が減少している。これらのことより、この副作用は投与量の多さが主因であ

ると考えられる。また、PTCA 後再狭窄の治療において血管傷害後の血管内皮細胞(vascular endothelial cells: ECs)を被覆することで狭窄抑制が可能であるという報告もあることから、治療においてはECs よりも SMCs の増殖を選択的に阻害する薬剤の方が好ましいとされている。そこでトラニラストよりも強力かつ選択的な SMCs 増殖阻害作用を持つ化合物の探索を目的としてトラニラストを基本骨格として構造活性相関研究を行った。

トラニラストの SMCs および ECs に対する増殖阻害活性及び細胞選択性を下図に示す。トラニラストの細胞増殖阻害作用 (IC_{50}) は SMCs、ECs 各々数十 μM と弱く、また細胞選択性も認められなかった。

著者は、まずトラニラストの A 環、B 環の距離ならびに環上の置換基効果の検討を行った。その結果、A 環 2 位のカルボキシル基をカルバモイル基やエトキシカルボニル基に変換することによって SMCs 増殖阻害活性のみならず SMCs 選択性も向上させることを見いだした。そして、構造活性相関研究の結果、トラニラストよりも約 80 倍強力な阻害作用をもち、ECs に対して 15 倍の選択性をもつ **2w** を見いだすことができた。

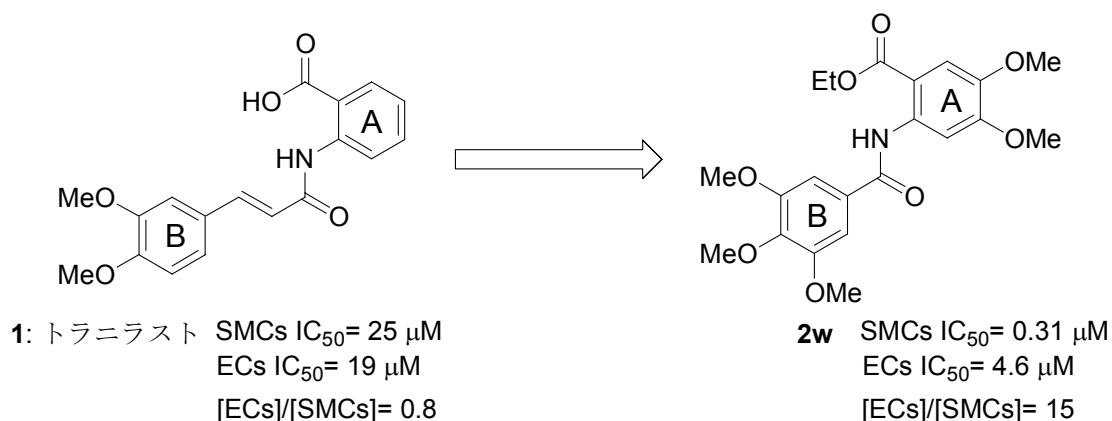


Fig. Diarylamide derivatives

著者はさらなる活性と選択性の向上を図るため新たな化合物デザインの下、構造活性相関研究を行った。すなわち、先の検討で見いだした **2f** とキリンビールが報告している PDGF 受容体自己リン酸化阻害剤である **7a** との構造の類似性に着目した。**7a** にウレア構造を導入した **7b** の SMCs 増殖阻害活性は **7a** に比べて遙かに強力であることから、B 環にウレア構造を組み込んだ阻害剤をデザイン合成した。

その結果、ウレア構造の導入は SMCs 選択性を保持しつつ、活性を向上させるこ

とがわかった。さらにウレア側鎖の構造活性相関研究の結果、トラニラストよりも約 600 倍強力な SMCs 増殖阻害作用をもち、かつ ECs に対して 135 倍の選択性をもつ **10o** を見いだすことができた。また、A 環と B 環のリンカー部の検討を行ったところ、ECs に対しての選択性は 17 倍と若干低下するものの、**10o** よりもさらに 400 倍、トラニラストよりも約 250000 倍強力な SMCs 増殖阻害作用をもつ **13f** を見いだすことができた。すなわち、*in vitro* 評価において PTCA 後再狭窄治療薬として有望な化合物を見いだすことができた。

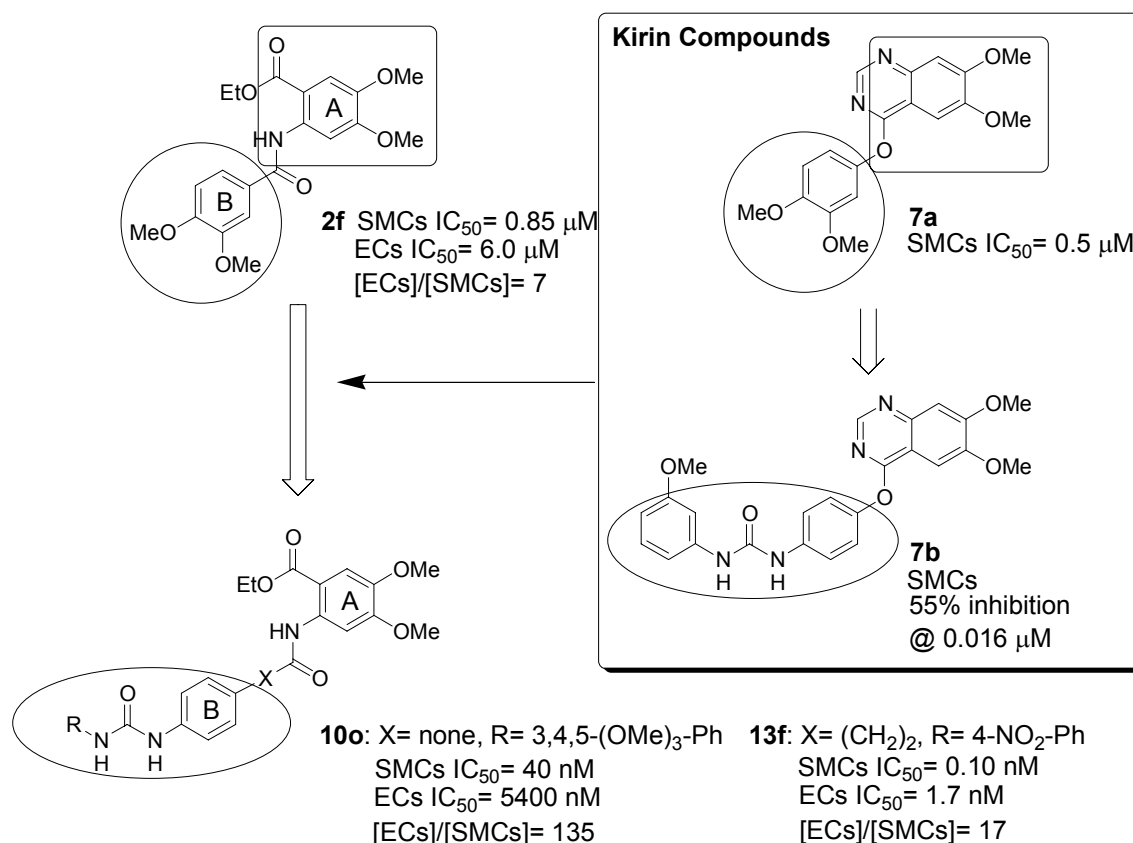


Fig. Design of diarylamide urea derivatives as SMCs selective growth inhibitor

2. ヒト冠状動脈血管内皮細胞選択的増殖阻害剤の合成とその構造活性相関

病的な血管新生は、固形腫瘍の増殖・炎症、糖尿病性網膜症、リウマチ性関節炎、乾癬などの多くの病的状態と密接な関与が認められている。血管新生を特異的に阻害する物質はこれらの疾患に対する新たなアプローチに基づく治療薬となる可能性が期待されており、様々な薬剤が報告されている。その中でも、トラニラストはその ECs 増殖阻害活性から *in vitro* ならびに *in vivo* における

血管新生阻害作用、すなわち毛細血管内皮細胞における増殖阻害・管腔形成阻害作用ならびに血管新生が関わる動物モデルにおける効果が検討され、十分な効果を示していることが報告されている。一方、著者は、トラニラストを基本骨格として構造活性相関研究を行い、強力かつ SMCs 選択性の高い化合物 **10o**, **13f** を見いだしている。そこで、新規構造の血管新生阻害剤を開発するために、**10o**, **13f** の構造を元にトラニラストよりも ECs 選択的かつ強力な増殖阻害作用を持つ化合物の探索を目的として構造活性相関研究を行った。その結果、A 環の 2 位のエトキシカルボニル基をアセチル基に変換することによって細胞選択性が逆転することがわかった。さらなる構造活性相関の検討の結果、トラニラストよりも約 8000 倍強力な ECs 増殖阻害作用をもち、SMCs に対して 11 倍の選択性をもつ **21k** を見いだすことができた。

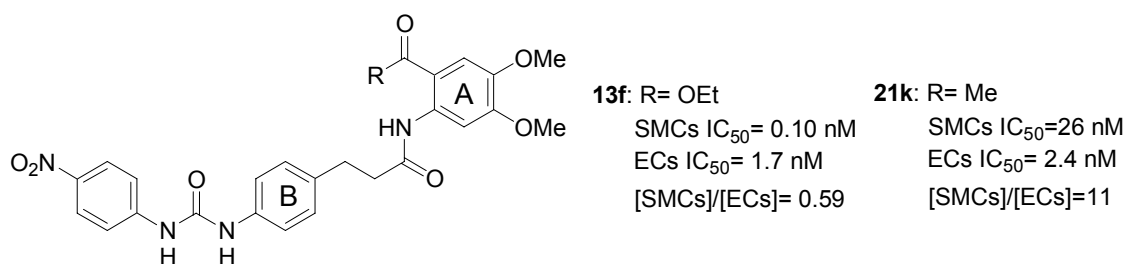


Fig. Diarylamide urea derivatives as SMCs or ECs selective growth inhibitor

さらに、**21k** のヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVECs) における管腔形成阻害活性を評価したところ、用量依存的な阻害作用を示し、トラニラストよりも低濃度で阻害活性が確認された。すなわち、*in vitro* の評価において血管新生の関わる疾患である固形腫瘍の増殖・炎症、糖尿病性網膜症、リウマチ性関節炎、乾癬などの疾患の治療薬として有望な化合物を見いだすことができた。

以上の検討の結果、SMCs・ECs それぞれに対して選択的かつ強力な細胞増殖阻害剤を見いだすことができた。