

論文の内容の要旨

論文題目 過敏性腸症候群(IBS)治療薬の創薬研究

氏名 吉田 諭

過敏性腸症候群(Irritable Bowel Syndrome, IBS)は下部消化管の運動や分泌機能に異常をきたす疾患であり、ストレスや不安などが大きな要因であると考えられている。IBSはその症状から大きく下痢型・便秘型・下痢/便秘交互型の3つに分類され、欧米では人口の約20%がIBSに関連した何らかの症状を有すると報告されている。近年日本でも心療内科を中心に本格的な診療が開始された。IBSの治療に十分な効果を示す薬剤は未だ無く、開発が強く望まれている。

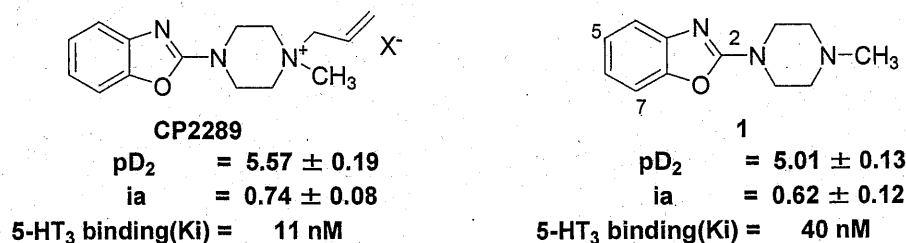
2000年、米国において5-HT₃受容体の選択的な拮抗薬である塩酸アロセトロン(GlaxoSmithKline)が世界初の下痢型IBS治療薬として認可を受けた。5-HT₃受容体は5-Hydroxytryptamine(5-HT, serotonin)を内在性のリガンドとする受容体ファミリー(5-HT₁~5-HT₇)の一つであり、消化管運動を制御している自律神経の終末に多く存在していることが知られている。5-HT受容体ファミリーの中で唯一、イオンチャネル型受容体である5-HT₃受容体は、作動薬の結合により受容体と共役した陽イオンチャネルを開口し、Na⁺の細胞内流入とK⁺の細胞外放出を引き起こす。5-HT₃受容体拮抗薬は以前から、動物モデルにおいてストレスに伴う下痢を有意に改善することが報告されており、IBS治療への応用が検討されてきた。一方、これと同時に5-HT₃受容体拮抗薬をIBS治療に用いる際の問題点も明らかになってきた。5-HT₃受容体拮抗薬は消化管に存在する5-HT₃受容体を介するシグナル伝達を完全に抑制してしまうため、副作用として便秘が頻発した。アロセトロンのケースでは、服用した患者の約30%が便秘の発現を訴え、このうち数例は虚血性大腸炎を併発し死亡するに至った。事態を重く見たFDAは本剤の販売を一時停止し、その後医師の十分な経過観察の下で服用する条件をつけ再度認可している。IBSの薬物療法は現在でも、抗うつ剤や抗不安薬が主流となっており、有効性が現れ

るまでに数週間以上を要するため治療満足度は必ずしも高いとはいえない状況にある。

明治製菓では、東大薬学部薬化学研究室より供与いただいた化合物を構造展開し、5-HT₃受容体に対し強い親和性を有し、5-HT₃受容体部分作動薬としての特徴を示す CP2289 (図表 1) を見出した。

5-HT₃受容体に対し適当な固有活性(intrinsic activity, ia, 固有活性は、部分作動薬が生体において引き起こす最大応答を、作動薬(full-agonist)のそれとの比により表した数値である)を有する 5-HT₃受容体部分作動薬は、特に下痢型の IBS に伴う消化管の過活動を抑制しつつ、5-HT₃受容体拮抗薬で問題となった正常な消化管の運動を抑制しない (即ち便秘の副作用を起こしにくい) と考えた。この薬剤コンセプトを満たす化合物は新しい IBS 治療薬になりうると考え、CP2289 を基に研究を開始した。

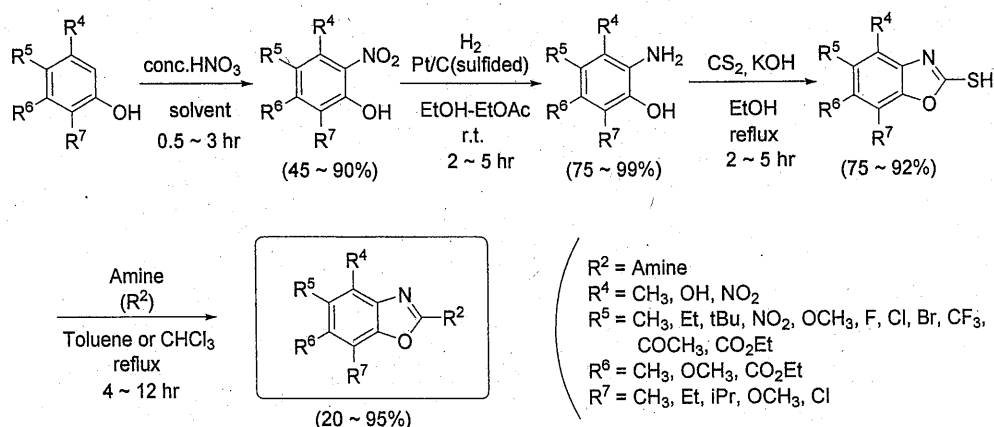
図表 1 CP2289 と化合物 1 の構造



CP2289 は 5-HT₃受容体に対し強い親和性を有するが、構造中に 4 級アンモニウム塩構造を有するため、経口剤が望まれる IBS 治療薬として不適であり、さらに、その高い固有活性に由来する嘔吐などの副作用が懸念された。一方、CP2289 の N 上を脱アルル化した化合物 1 (図表 1) は、5-HT₃受容体に対する親和性において CP2289 に劣るが、イオン性の分子構造を有しておらず、かつ CP2289 と比較して 10%程度低い固有活性を有する。我々はこの化合物をリードとして選択し、5-HT₃受容体に対する親和性の向上と、固有活性の更なる低下を目標として、化合物 1 の誘導体合成に着手した。

化合物 1 の誘導体は図表 2 に示す方法により合成した。

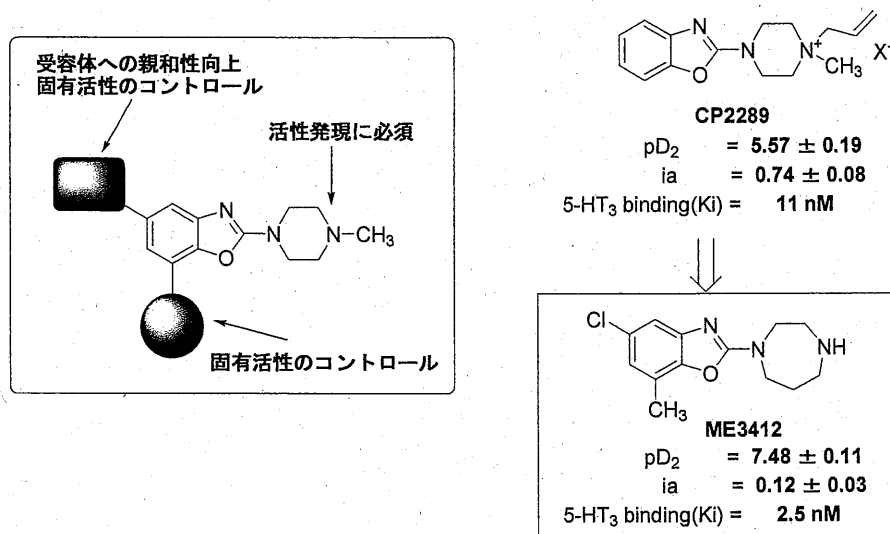
図表 2 化合物の合成法



5-HT₃受容体に対する親和性と作動活性の情報から、化合物 1 誘導体の構造活性相関が明らかとなった (図表 3)。要約すると、2 位(R²)の塩基性窒素原子を含む複素環は受容体への親和性発現に必須であり、5 位(R⁵)へハロゲンやメチル基のような脂溶性の小さな置換基を導入すると受容体への親和性が向上する。また 7 位(R⁷)へ立体的・電子的性質の異なる置換基を導入することで固有活性が大きく変

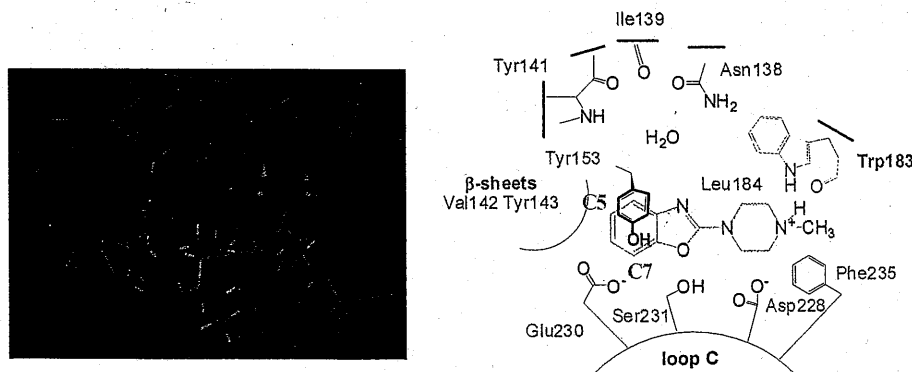
化することが分かった。この位置へ立体的に小さな、電子供与性の置換基を導入すると、フルアゴニストに類似した、高い固有活性を有する部分作動薬が得られた。一方、同位置にかさ高い置換基や電子吸引性基を導入すると、アンタゴニストに類似した、固有活性の低い化合物が得られることがわかった。以上述べた構造活性相関研究を基に、5位と7位の置換基を適切に組み合わせることで、研究開始当初の目標である、5-HT₃受容体に対する強い親和性と、化合物 1 と比較して低い固有活性を有する、ME3412 を創製することに成功した。

図表 3 ベンゾキサゾール誘導体の構造活性相関



これらの誘導体が 5-HT₃ 受容体を制御する機構について、5-HT₃ 受容体のホモロジーモデルを作成し、化合物と受容体との結合様式を推定した (図表 4)。この結果から、5 位置換基(R⁵)は、受容体のリガンド結合部位に存在する狭い脂溶性ポケットと相互作用することで親和性向上に寄与しており、7 位置換基(R⁷)は、5-HT₃ 受容体イオンチャネルの活性化-不活性化において特に重要な役割を果たす loop C と相互作用することで、loop C の構造を変化させ、受容体の機能を制御していることが推測された。誘導体の SAR データより推測されるリガンド結合部位の構造と計算結果より得たそれは、総じて相補的であった。

図表 4 5-HT₃受容体と化合物 1 の結合モデル



ME3412 は実験動物において良好な体内動態を示した。代謝物検索により推定された代謝物について、その標品を合成し、代謝物の構造と、その薬理活性について情報を得た。

ME3412 は 5-HT₃ 受容体に対し高い親和性 (ヒト 5-HT₃ 受容体 Ki 値 = 2.5 nM) と、抗下痢作用の発揮に必要な低い固有活性(5-HT の 14%)を有している。また他の受容体に対する選択性も高い。マウスの in vivo モデルにおいて、ME3412 とアロセトロンは 5-HT 投与により誘発される下痢を同程度の投与量において抑制するが、ME3412 は正常の消化管運動に対する影響がアロセトロンと比較して有意に低かった (図表 5)。

図表 5 ME3412 とアロセトロンの抗下痢作用と正常腸輸送能に対する影響

compd.	inhibition of 5-HT-induced diarrhea ^a ID ₅₀ (mg/kg po) (95% CL)	effects on colonic propulsion (sec.) ^b			
		contol	10 mg/kg	20 mg/kg	30mg/kg
ME3412	0.86 (0.00-14.6)	258 ± 20	332 ± 47	370 ± 38	394 ± 67
alosecron	1.16 (0.48-3.68)	258 ± 20	424 ± 69	479 ± 73**	549 ± 69**

^a 12 animals were used at each dose. CL: confidence limits. ^b Each result represents the mean ± S.E. of 8 animals.

** : p < 0.01 vs vehicle control.

The test compound was treated on po.

ME3412 はその他 IBS 病態モデルにおいても、明確な有効性と安全性を示しており、研究を開始した際に提示した 5-HT₃ 受容体部分作動薬の薬剤コンセプトである、下痢型 IBS に対する高い効果と便秘の副作用回避を実証する薬剤として期待できる。