

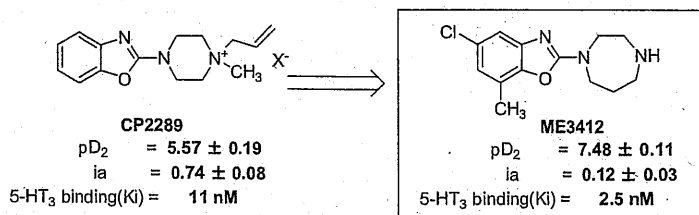
審 査 の 結 果 の 要 旨

氏名 吉 田 諭

吉田諭は「過敏性腸症候群(IBS)治療薬の創薬研究」と題し、以下の研究をおこなった。

過敏性腸症候群(Irritable Bowel Syndrome, IBS)は、炎症や腫瘍等の器質的疾患が存在しないにもかかわらず、大腸を中心とした下部消化管の機能異常により腹痛、腹部膨満感などの慢性の腹部不快感、便秘または下痢などの便通異常をきたす症候群である。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つに分類されるが、その発症機序は十分に解明されておらず、画一的な治療法も確立されていない。2000年、米国において世界初の下痢型IBS治療薬として認可を受けた alosetron(Lotronex®, GlaxoSmithKline)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のひとつである 5-HT₃受容体の選択的な拮抗薬であり、IBSに伴う下痢の症状を顕著に改善する。一方、本剤を服用した患者の約30%に便秘の副作用が観察され、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。

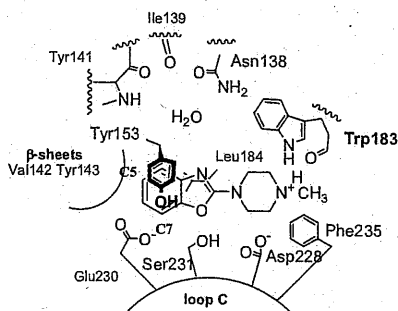
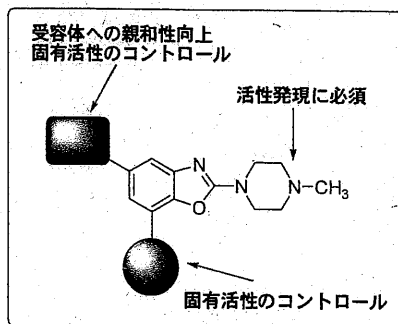
吉田諭は、適当なアゴニスト作用を付与した 5-HT₃受容体部分作動薬が、便秘の副作用を発現し難い新規な IBS の治療薬となりうる点に着目した。社内化合物バンクより見出した CP2289 は 5-HT₃受容体に対し強い親和性を有する部分作動薬であったが、アゴニスト作用が高すぎるなどの問題があった(5-HT₃ Ki = 11 nM, pD₂ = 5.57 ± 0.19, ia = 0.74 ± 0.08)。そこで誘導体合成を展開し、5-HT₃受容体に対する親和性の更なる改善とアゴニスト作用の低下を図った。



構造活性相関研究の結果、母核部分(ベンゾキサゾール環)に導入する置換基の種類と位置を制御することで、化合物の 5-HT₃受容体に対する親和性とアゴニスト作用の強さを併せて改善することに成功した。即ち、ベンゾキサゾール環 5 位へハロゲン等の立体的に小さく、脂溶性の置換基を導入することで受容体への親和性が大幅に向上し、7 位へ立体的にある程度嵩高い、もしくは電子吸引性基を導入することで CP2289 の高すぎるアゴニスト作用を大幅に低下させることが出来た。ここで見出した ME3412 は、5-HT₃受容体に対し高い選択性と親和性を示す 5-HT₃受容体部分作動薬であり(5-HT₃ Ki = 2.5 nM, pD₂ = 7.48 ± 0.11, ia = 0.12 ± 0.03)、種々の IBS 病態モデルにおいて対照薬の 5-HT₃受容体拮抗薬と同等以上の有効性を示した。さらに 5-HT₃受容体拮抗薬と比較して便秘の副作用を起こしにくい傾向を示している。

次に母核部分に導入する置換基により、各化合物が 5-HT₃受容体に対し異なる部分作動活性

を示す理由について、計算化学的手法を用い考察した。即ち、アセチルコリン結合タンパク (AChBP)の結晶構造を基に 5-HT₃ 受容体のホモロジーモデルを作成し、リガンド分子との結合計算を実施した。計算により得た結合モデルによって、ベンゾキサゾール環へ導入する置換基の立体的・電子的性質が 5-HT₃ 受容体に対する親和性、および部分作動活性に及ぼす効果を評価でき、構造活性相関研究より得た結果と符号することを見いだした。本モデルによってベンゾキサゾール環上の置換基が、5-HT₃ 受容体と共役するイオンチャンネルの活性化/不活性化に最も深く関与する loop C ドメインの構造に影響を及ぼしていることが強く示唆された。



一方、ME3412 は各種 IBS モデルにおける優れた有効性を示したに加え、経口剤として相応しい体内動態を示した。代謝物検索において推測された複数の推定代謝物について、これらを合成し、ME3412 の薬理作用への寄与について調査した。その結果、サル・ラットに ME3412 を投与した際の主要代謝物である化合物 46 と 47 は 5-HT₃ 受容体に対する親和性が非常に低く、ME3412 と同等の親和性を有する活性代謝物 45 は、血中に微量存在するのみであり、薬効への寄与は小さいことが推測された。

本研究により得られた結果は、本研究開始当初の着眼点である、5-HT₃ 受容体部分作動薬が便秘等の副作用の発現を大幅に軽減した新規な IBS の治療薬となりうることを示唆するものであり、本研究で創製した ME3412 は副作用の少ない IBS 治療薬として期待できるものである。

また、本研究で得られた構造活性相関の情報と、受容体とリガンド分子との結合に関する考察から、構造・機能の面で未知の部分が多い 5-HT₃ 受容体をターゲットにした化合物開発に今後寄与する相互作用モデルを提供したと考えられる。

以上の業績は、薬学分野における医薬品化学の進歩に有意に貢献するものであり、博士(薬学)の授与に値するものと考えられる。

