

氏 名 (本籍)            <sup>や</sup>谷       <sup>つ</sup>津       <sup>たけ</sup>雄       <sup>ゆき</sup>之

学 位 の 種 類            博       士   ( 薬   学 )

学 位 記 番 号            薬   第   390   号

学位授与年月日            平 成 10 年 3 月 4 日

学位授与の要件            学位規則第 4 条第 2 項該当

学 位 論 文 題 目        DA<sub>1</sub> ドパミン受容体刺激作用を有する 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline 誘導体の薬理学的研究

論文審査委員            (主 査)  
教授 佐 藤       進   教授 大 内 和 雄

教授 山 添       康

## 論文内容要旨

Dopamine は catecholamine のひとつであり, norepinephrine および epinephrine の前駆物質であると同時に, それ自体が受容体を介して作用を発現する生理活性物質でもある。Dopamine は中枢神経系の伝達物質として作用するのみならず, 末梢臓器においても特有のドパミン受容体を介して機能調節に影響を及ぼすことが知られている。末梢のドパミン受容体は血管平滑筋に存在する DA<sub>1</sub> ドパミン受容体と交感神経終末に存在する DA<sub>2</sub> ドパミン受容体に大別されている。

Dopamine の心血管系および腎臓に対する作用は, これらの末梢ドパミン受容体に加え,  $\alpha$ -および  $\beta$ -アドレナリン受容体を介している。低用量の dopamine は DA<sub>1</sub> ドパミン受容体を刺激して血管拡張を引き起こすとともに, DA<sub>2</sub> ドパミン受容体を刺激して交感神経終末からの norepinephrine の遊離を抑制し, 間接的に血管拡張および除脈を起こす。また, dopamine は腎臓に作用して腎血流量, 糸球体濾過値, 尿量および尿中ナトリウム排泄量を高めることが知られている。これらの反応にも DA<sub>1</sub> ドパミン受容体が介在すると考えられている。以上の DA<sub>1</sub> ドパミン受容体を介する薬理作用から, dopamine は腎血流量の減少を伴う急性循環不全などの治療に用いられている。一方, やや高用量の dopamine による心筋の  $\beta$ -アドレナリン受容体刺激は陽性変力作用および陽性変時作用 (頻脈) をもたらす。さらに, 高用量の dopamine による血管平滑筋の  $\alpha$ -アドレナリン受容体刺激は血管を収縮させ, 血圧の上昇をもたらす。このように dopamine はドパミン受容体ならびにアドレナリン受容体を介して相反する作用を引き起こすため, dopamine の臨床適応は限定され, また, dopamine を用いた DA<sub>1</sub> ドパミン受容体の役割の解析を困難なものにしている。

そこで, 選択的かつ強力な DA<sub>1</sub> ドパミン受容体作動薬の創製を目指して数多くの tetrahydroisoquinoline 誘導体を合成し, 目的とする化合物 YM435 [( $-$ )-(S)-4-(3,4-dihydroxyphenyl)-7,8-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride hydrate] を発見した。本研究では, 麻酔イヌを用いた *in vivo* 実験系を適用し, YM435 の腎臓および心血管系に及ぼす影響について薬理的な解析を試みるとともに, 本化合物の臨床応用の可能性についても検討を加えた。

第1章では腎血管床における DA<sub>1</sub> ドパミン受容体刺激活性および受容体選択性, 第2章では心血管系に対する作用, 第3章では本化合物の腎循環および尿生成に対する作用, 第4章では血漿中未変化体濃度の推移と薬理作用発現との関係を解析した。第5章では急性うっ血性心不全モデルを用いて, 第6章では虚血性急性腎不全モデルを用い, 本化合物の臨床上的有用性について検討を試みた。

これらの薬理的な解析より得られた成績を以下に記す。

1)  $\alpha$ -および  $\beta$ -アドレナリン受容体遮断薬の前処置下に, YM435 の DA<sub>1</sub> ドパミン受容体を介する腎血管拡張作用を dopamine と比較した。YM435 腎動脈内投与は用量依存的に腎血流量を増加させた。YM435 の効力は dopamine のそれよりも約10倍強力であった。アドレナリン受容体遮断薬を前処置しない場合も, YM435 は遮断薬を前処置した場合と同様の腎血流量増加作用を示した。選択的 DA<sub>1</sub> ドパミン受容体遮断薬 SCH23390 前処置により, YM435 の用量-作用曲線は用量依存的に右方へ平行移動した。

一方、選択的 DA<sub>2</sub> ドパミン受容体遮断薬 nemonapride 前処置は YM435 の用量-作用曲線にほとんど影響を及ぼさなかった。以上の結果より、YM435 は強力かつ選択的な DA<sub>1</sub> ドパミン受容体作動薬であることが示唆された。

2) 開胸下に YM435 の循環器作用を dopamine のそれと比較した。YM435 静脈内持続注入は心拍数にほとんど影響を及ぼすことなく、用量依存的に腎血流量と心拍出量を増加させ、腎血管抵抗および総末梢血管抵抗を減少させるとともに、平均血圧を低下させた。Dopamine とは異なり、YM435 は高用量でも心拍数上昇作用および血管収縮作用を引き起こさなかった。YM435 の循環器作用は、選択的 DA<sub>1</sub> 受容体遮断薬 SCH23390 前処置によりほぼ完全に抑制された。さらに、YM435 は angiotensin II および norepinephrine による血圧および腎血管抵抗の上昇を用量依存的に抑制した。以上の結果より、YM435 は DA<sub>1</sub> 受容体を介して腎血管拡張作用および血圧低下作用を発現し、急性の血圧上昇の治療に有用である可能性が示唆された。

3) YM435 の腎臓作用を検討した。YM435 静脈内持続注入は心拍数にほとんど影響を及ぼすことなく、用量依存的に腎血流量を増加させ、平均血圧を低下させた。同時に、糸球体濾過値、尿排泄量および尿中ナトリウム排泄量も増加させた。YM435 の腎臓作用は、選択的 DA<sub>1</sub> 受容体遮断薬 SCH23390 前処置によりほぼ完全に抑制された。さらに、YM435 は angiotensin II、腎交感神経刺激および血小板活性化因子 (PAF) による腎血流量、糸球体濾過値、尿排泄量および尿中ナトリウム排泄量の低下を抑制した。以上の結果より、YM435 は DA<sub>1</sub> 受容体を介して腎血管拡張作用および利尿作用を発現することが示唆され、angiotensin II、腎交感神経刺激および PAF による腎機能低下を抑制し得ることが示された。

4) YM435 静脈内持続注入時の血中未変化体濃度推移、血圧および腎血流量に対する作用を検討した。YM435 静脈内持続注入は用量依存的な腎血流量増加作用および血圧低下作用を速やかに発現し、それらの作用は投与期間中ほぼ安定していた。このとき、血漿中未変化体濃度も投与量依存的に速やかに上昇し、投与期間中を通じてほぼ一定であった。腎血流増加率および血圧低下率と血中未変化体濃度の対数との間には有意な相関が認められた。以上の結果より、YM435 の薬理作用は未変化体に基づくものであることが強く示唆された。

5) 左冠状動脈前下行枝結紮、容量負荷および angiotensin II 投与により作製した急性うっ血性心不全モデルにおいて、YM435 の作用を検討した。上述の処置により、心拍出量の低下ならびに左室拡張終期圧、および総末梢血管抵抗の上昇によって特徴付けられるうっ血性心不全状態が招来された。YM435 静脈内持続注入は左室拡張終期圧、総末梢血管抵抗および平均血圧を低下させるとともに、心拍出量、LV dP/dt/p および腎血流量を増加させた。また、YM435 は心係数および左室拡張終期圧の関係を左上方へ変位させ、心不全状態に対して改善効果を示した。以上の結果より、YM435 は急性うっ血性心不全の心血行動態の改善に有効であることが示唆された。

6) 腎動脈閉塞により誘発させた虚血性急性腎不全モデルにおいて YM435 の作用を検討した。60 分間の完全な腎動脈閉塞を解除した後、腎血流量、糸球体濾過値、尿排泄量および尿中ナトリウム排泄量の回復の過程を 3 時間に渡り観察した。YM435 あるいは生理食塩水を腎血流再開と同時に静脈内へ 60 分間持続

注入した。生理食塩水処置対照群では、腎虚血により糸球体濾過値、尿排泄量および尿中ナトリウム排泄量は減少した。YM435処置群では、これらのパラメータは対照群に比して高値で推移した。すなわち、虚血による腎機能低下に対して改善効果が認められた。以上の結果より、YM435は虚血性急性腎不全時の腎機能保持に有効であることが示唆された。

以上、種々の薬理学的研究の結果、YM435は選択的かつ強力な DA<sub>1</sub>ドパミン受容体刺激作用を有し、その薬理作用発現は血漿中未変化体濃度と良く相関することが明らかとなった。さらに、本化合物は DA<sub>1</sub>ドパミン受容体刺激を介して腎血管拡張作用、尿量増加作用、尿中ナトリウム排泄量増加作用および降圧作用を発現し、急性高血圧、急性うっ血性心不全および虚血性急性腎不全等の種々の病態モデルにおいて有効性を示すことから、これら急性の循環器系疾患において優れた効果を発揮することが期待される。

## 審査結果の要旨

生体内で L-DOPA から生合成され、norepinephrine (NE) の前駆体である dopamine は、昇圧時に乏尿を伴わないので、急性心原性ショックだけでなく、出血、敗血症などによる反射性血管収縮を伴ったショックに適応されている。しかしながら、高用量の dopamine はアドレナリン受容体刺激作用を有し、その臨床適応を限定させている。本研究は、新規 DA<sub>1</sub> ドパミン受容体作動薬 YM435 の循環器系に対する影響を薬理的に検討し、その臨床応用の可能性を検討したもので、以下の新知見を提示している。

第 1 章では、YM435 の腎動脈内投与により用量依存的に腎血流量を増加させること、その反応は選択的 DA<sub>1</sub> 受容体遮断薬で抑制されること等から、YM435 が高い DA<sub>1</sub> ドパミン受容体選択性を有することを示した。

手術中に急性の血圧上昇が起きた際には、特に脳、心臓、腎臓の障害ならびにそれらに起因する死を予防するため、非経口投与の降圧処置が必要となる。しかし、急激な血圧低下は腎機能の悪化を引き起こすことがある。そこで第 2 章では、高血圧緊急症において発症原因の一つとされている angiotensin II (AII) および NE による血圧および腎血管抵抗の上昇に対する YM435 の影響を検討し、本薬物がこれら急性の上昇反応を用量依存的に抑制することを示した。

さらに第 3 章では、YM435 の腎循環および尿生成に対する作用を検討し、DA<sub>1</sub> ドパミン受容体刺激を介して腎血管拡張作用および利尿・ナトリウム利尿作用を発現することを示し、AII・NE・PAF 等生体内作動物質による腎循環障害および腎機能低下を抑制し得ることを示唆した。

第 4 章では血漿中未変化体濃度の推移と薬理作用発現との関係を解析し、両者が相関することから、上述の薬理作用は YM435 の未変化体によることを示した。

さらに第 5 章では急性うっ血性心不全モデル、第 6 章では虚血性急性腎不全モデルを用い、不全時に賦活化される種々の神経体液性代償機構の過剰作動で招来される心臓の後負荷増大あるいは腎血流量減少に対して、YM435 が DA<sub>1</sub> ドパミン受容体刺激に基づくナトリウム利尿作用と血管拡張作用によって奏効することを示した。

本研究で得られた内容は、高い DA<sub>1</sub> 選択性を有する YM435 の薬理学的特徴を明確にし幅広い評価系を駆使して得た多くの新知見を含み、本研究分野において有用な情報を提供するものである。従来、ともすれば前臨床試験としての動物実験では心・血管系に対する影響という点にのみ重点がおかれる傾向があるが、臨床の場で重視される腎機能という観点からの実験成績は貴重であり、いくつかの示唆に富む知見は注目に値する。

よって、本論文は博士（薬学）の学位論文として合格と認める。