

氏名（本籍） 塚 本 一 成

学位の種類 博士（薬学）

学位記番号 薬博第536号

学位授与年月日 平成22年9月3日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

最終学歴 平成12年3月24日
東北大学大学院工学研究科
博士課程前期2年の課程修了

学位論文題目

新規夜間頻尿治療薬としてのバソプレシンV₂受容体作動薬の
合成と構造活性相関に関する研究

論文審査委員 (主査) 教授 徳山英利
教授 岩渕好治
准教授 廣谷功

論文内容要旨

近年の急速な高齢化に伴い、過活動膀胱、前立腺肥大症をはじめとする泌尿器疾患に悩まされる患者数は急増している。それら泌尿器疾患のうち、夜間就寝中に尿意を覚え排尿の為に起きなければならないことを愁訴とする「夜間頻尿」は、その患者の生活の質（QOL）を著しく低下させる最も深刻な蓄尿障害の一つである。2002年国際禁制学会が報告した夜間頻尿に対する診療アルゴリズムでは、夜間頻尿の原因を多尿、夜間多尿、夜間膀胱蓄尿障害の3つに分類しており、これらの中で特に夜間多尿が原因となる症例が多いと言われている。

尿生成量は、腎糸球体ろ過量と腎の集合管における水の再吸収量によって決定され、腎集合管における水再吸収には抗利尿ホルモン（anti-diuretic hormone, 以下 ADH とする）であるアルギニンバソプレシン（AVP）が主に関わっている。すなわち、ADH が腎集合管に存在するバソプレシン V_2 受容体（以下 V_2 受容体とする）に結合すると、cAMP の産生およびアクアポリン2 の活性化を経て水分が血中に再吸収されるため、膀胱に到達する水分量が減少し尿量は抑制される。夜間多尿による夜間頻尿の病態においては、ADH 分泌の日内リズムが破綻し、夜間に十分な量の ADH が分泌されず多量の尿が生成されることが知られている。このような夜間頻尿に対する治療法としては、夕方からの水分制限や下肢挙上運動といった非薬物療法が存在する他、薬物療法としては以下に示すデスマプレシンを用いるホルモン補充療法があるのみである。

デスマプレシンは、Ferring 社が開発した AVP 類縁体で、ペプチド性の V_2 受容体作動薬である（図 1）。欧州で夜間頻尿や中枢性尿崩症の治療薬として使用されており、高い薬効を示すものの、薬価が高いことや、薬物動態のばらつきによる副作用が懸念されるために患者一人ひとりに厳格な用量設定を行う必要があるというハンドリングの悪さ等、ペプチド製剤特有の欠点が指摘されている。

このような背景より、非ペプチド性 V_2 受容体作動薬は、有効な尿生成抑制作用を示し、かつデスマプレシンの欠点を克服しうる薬剤として期待されているが、現在のところ上市されているものは無い。なお、研究開発段階の非ペプチド性 V_2 受容体作動薬（図 1）は存在するが、薬物代謝酵素の一つであるチトクロム P450（以下 CYP とする）阻害作用を示す等の点で満足なプロフィールは有していないと考えられる。

著者は、以前に心不全治療薬の研究を行っていた経緯から、 V_2 受容体に高い親和性を有する V_2 受容体拮抗薬 YM-35278 を見出している（図 2）。今回、この YM-35278 をリード化合物として着目しその構造変換を行うことにより、アンタゴニスト活性からアゴニスト活性への変換、主薬効であるアゴニスト活性の向上、並びに CYP 阻害作用回避といった課題を解決し、新規の非ペプチド性夜間頻尿治療薬を創製すべく研究を行った。

YM-35278 を便宜的に 3 つの部分構造に分け、それぞれを「tail 部」「中央部」「head 部」と称することとする（図 2）。これまでの知見から、 V_2 受容体拮抗薬の特徴的な部分構造のひとつに tail 部のピアリー

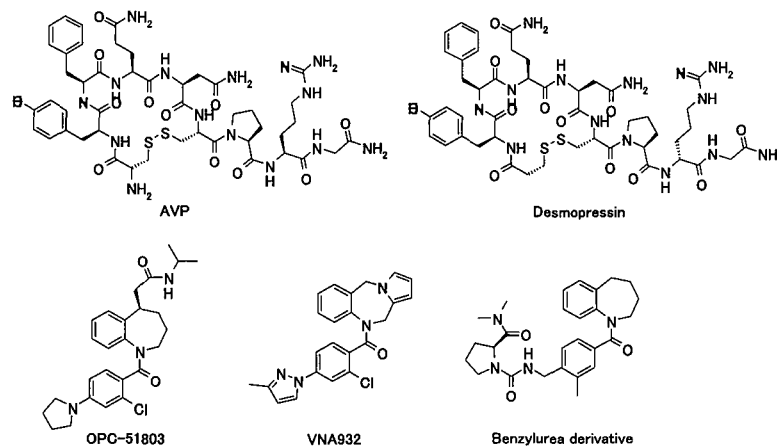


図1 AVP, Desmopressin および既知の V_2 受容体作動薬

ルアミド構造が挙げられる。そこで著者は、この tail 部のピアリールアミド構造を変換し構造活性相関を取得することを試みた。具体的には、立体的に非常に高いピアリールアミドを除去し、ピラゾール等の立体的に小さな環状アミン構造を導入した。また、環状アミンへの置換基の導入や環員数の変換が受容体親和性およびアゴニスト活性に及ぼす影響について検討した。その結果、立体的に小さく、かつ脂溶性の高い構造を tail 部に導入することで、アンタゴニスト作用が消滅しアゴニスト作用が発現することを見出した。特に 3-メチルピラゾール-1-イル基や 3-メチルピロリジン-1-イル基を導入した化合物 (図 3, 28a, 28j) が強力な V_2 受容体作動薬となることを見出した。また、3-メチルピラゾール-1-イル基の導入に関する合成検討を行った。(第一章)

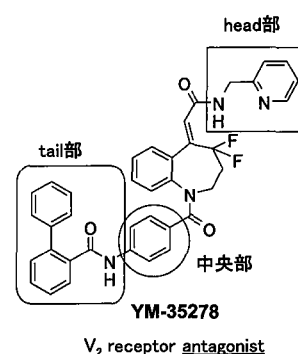


図2 YM-35278 の化学構造

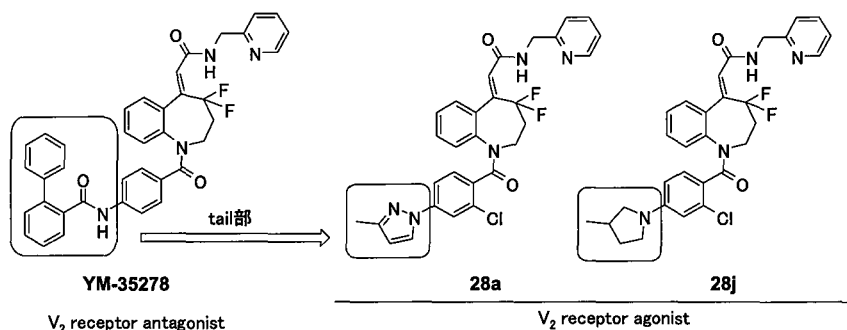


図3 YM-35278 の tail 部の変換で見出された新規 V_2 受容体作動薬の代表化合物

次いで head 部の構造変換を検討した。前述の化合物 28a は、*in vitro* において強力な V_2 受容体アゴニスト作用を示し、ラットの水負荷モデルにおいても有意な抗利尿活性を有していたものの、医薬品候補化合物にとって望ましくない CYP 阻害作用を完全には回避していなかった。そこで、head 部の構造変換を行うことにより、head 部の構造が V_2 受容体アゴニスト作用に及ぼす影響を検討することはもとより、CYP 阻害作用を回避する変換を試みた。その結果、head 部周辺は V_2 受容体アゴニスト作用を発現する

に当たって広い許容性を有していることを明らかとし、強力な V_2 受容体アゴニスト活性を示す複数の化合物を見出した (図 4, 52j, 52p, 52r)。また, head 部にヒドロキシ基のような酸性官能基や一部のカルボキサミド基を導入すると, バソプレシン V_{1a} 受容体に対する親和性が低下し, V_2 受容体選択性が向上することを見出した。さらに, head 部のピリジン環周辺の環境が CYP 阻害作用に大きな影響を与えることを明らかとし, 特に, ピリジン環を除去し脂肪族の置換基に変換することにより, 主活性を維持しつつ CYP 阻害作用を回避できることを見出した。また, head 部変換にあたってはアミド化反応に供する種々の新規なアリアルメチルアミンを合成した。(第二章)

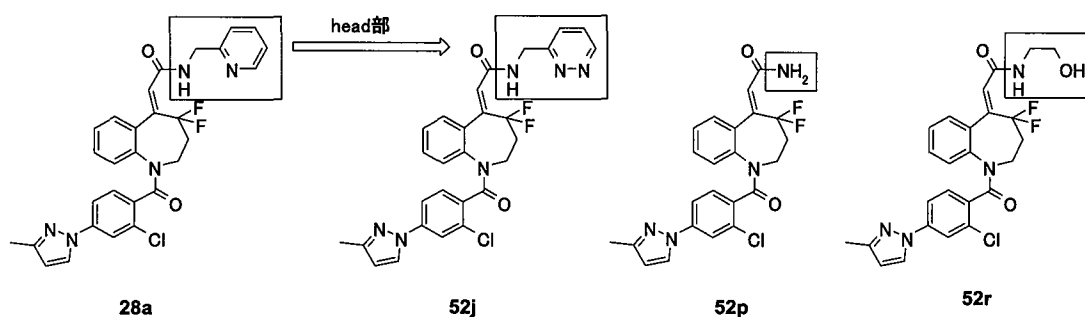


図 4 head 部の変換で見出された新規 V_2 受容体作動薬の代表化合物

最後に, tail 部および head 部の構造活性相関研究で得られた知見を組み合わせ, また中央部ベンゼン環上の置換基の主活性に与える影響を検討し, 本誘導体の V_2 受容体作動薬としての最適化を行った。その結果, ラット *in vivo* モデルにて極めて強力な抗利尿作用を示す化合物 (S)-70c, および良好な抗利尿作用を有しつつ CYP 阻害作用をほとんど回避した化合物 70d といった複数の臨床試験候補化合物を見出すに至った (図 5)。また, ヒト V_2 受容体のホモロジーモデルを作製し, 化合物 (S)-70c とのドッキンググスタディーを行うことにより, 受容体とリガンドの結合様式に関する考察を行った (図 6)。(第三章)

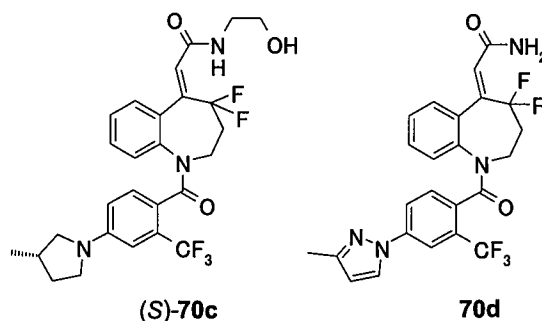


図 5 強力な V_2 受容体アゴニスト作用および CYP 阻害作用回避を両立した新規 V_2 受容体作動薬

以上, 著者らは夜間頻尿治療薬としての非ペプチド性バソプレシン V_2 受容体作動薬の創製を目的に研究を行った結果, 新規な (4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン) 酢酸誘導体を見出し, その詳細な構造活性相関を取得した。また, 医薬品として望ましくない CYP 阻害作

用の回避に関する検討を行った。その結果、*in vitro* で強い V_2 受容体アゴニスト活性を示し、ラット *in vivo* モデルにて極めて強力な抗利尿作用を示す化合物 (S)-70c、および良好な抗利尿作用を有しつつ CYP 阻害作用をほとんど回避した化合物 70d を見出した。さらに、 V_2 受容体と本誘導体のドッキングスタディを行い、リガンド結合様式に関する考察を行った。本研究で見出した化合物は、泌尿器領域の代表的疾患の一つである夜間頻尿に対する新規な治療薬として期待される他、 V_2 受容体の機能解明あるいはこれが関与する疾病のメカニズム解明のためのツールとして有用であると考ええる。

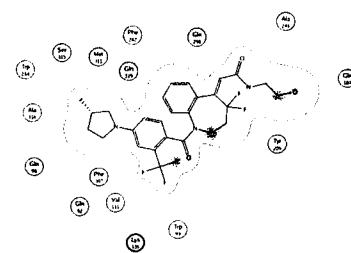


図6 ドッキングスタディによる受容体結合様式の考察

審査結果の要旨

夜間頻尿は、夜間就寝中に排尿のために覚醒しなければならないことを愁訴とする蓄尿障害であり、国内推定患者数は2000万人とも言われる泌尿器科の代表的疾患である。この治療薬として、腎臓における尿生成を抑制するバソプレシン V_2 受容体（以下、 V_2 受容体）作動薬が有効性を示すことが示唆されている。この機序の薬剤として、唯一、ペプチド製剤のデスマプレシンが承認されているが、ペプチド製剤特有の多くの問題点を有している。一方、非ペプチド性 V_2 受容体作動薬は、臨床現場で待ち望まれているものの、現時点で承認されている化合物は存在しない。

本研究では、 V_2 受容体に作用する新規な誘導体の合成法を確立するとともに、それらの構造活性相関を明らかとしている。また、見出した化合物と V_2 受容体との結合様式に関する新たな知見を提示している。結果として、強力な薬効と安全性を両立する新規非ペプチド性 V_2 受容体作動薬の臨床試験候補化合物を見出すに至っている。まず第一章では、リード化合物とした V_2 受容体拮抗薬の tail 部と呼ぶ部分構造を検討し、ビアールアミド部を3-メチルピラゾリル基に変換することで、新たにアゴニスト性が発現することを見出している。また、tail 部の立体的要因がアゴニスト活性発現に大きな影響を与えることに関する初の構造活性相関を明らかとしている。同時に、ヒドラジンを経由する3-メチルピラゾリル基の効率的導入に成功している。第二章では、head 部と呼ぶ領域に関し広範な構造変換を行い、 V_2 受容体およびサブタイプである V_{1a} 受容体に対する構造活性相関を明らかとすることに成功し、ヒドロキシエチル誘導体をはじめとする多くの高活性化合物を見出している。head 部の構造を芳香族から脂肪族の置換基に変換することにより、医薬品の安全性面で課題とされる CYP 阻害作用を大きく低減可能な知見も明らかとしている。第三章では、tail 部、head 部および中央環の組み合わせによる本誘導体の最適化を試み、ラット *in vivo* モデルにおいて極めて強力な排尿量抑制活性を示す化合物 (S)-70c に代表される、複数の化合物を見出している。また、ヒト V_2 受容体のホモロジーモデルと化合物 (S)-70c とのドッキングスタディーでは、実際に合成評価した化合物の活性値との比較をしながら結合様式に関する考察を行い、同受容体のリガンド認識機構に関し新たな知見を提示している。

以上のように、本研究の成果は、バソプレシン受容体リガンドの構造活性相関研究分野の発展に大いに寄与するものであると共に、本研究で見出した新規 V_2 受容体作動薬である（4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン）酢酸誘導体は、 V_2 受容体が関与する疾病メカニズム研究の強力なツールとなりうる意義深い化合物である。また、新たな夜間頻尿治療薬として医療の現場にて用いられることも期待される。

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。