

論文内容の要旨

論文題目：Discovery and Synthesis of Novel Compounds for Asthma Treatment
(喘息治療を目的とした新規化合物の創製と合成)

氏名：村田 俊樹

(論文内容の要旨)

【背景】喘息とは気道の慢性的なアレルギー性炎症に基づく疾患である。その慢性的な炎症は気道を狭窄し、さらに様々な刺激が過敏に反応することによって気道の平滑筋の収縮を起し呼吸困難などを引き起こすと考えられている。近年のアレルギー患者の増加に伴い、喘息患者も急速に増加する傾向にある。喘息薬としては大きく分けて気管支拡張剤と抗炎症性薬剤の二つに分類することができる。現在、種々の喘息薬が登場してきているが、その治療や安全性などを考えると十分とは言えず、更なる効果的な喘息薬の開発が望まれている。

【目的】本研究は喘息治療のための新しい薬剤の開発を目指し、気管支拡張剤としてエンドセリン受容体拮抗剤、抗炎症性薬剤としてセリン/スレオニンキナーゼであるIKK- β (IkB kinase B)の新規阻害剤の創製と合成、構造活性相関の研究を目的とした。

【結果】次の二種類の新規な生理活性物質の合成と構造活性相関の研究を行なった。

・新規エンドセリン受容体拮抗剤の創製と構造活性相関

エンドセリン(ET)は血管内皮細胞由来の非常に強力な平滑筋収縮性ペプチドであり、その受容体であるET-AやET-Bを介して多様な生理活性を発現することが知られている。本研究では、そのエンドセリンやエンドセリン受容体の構造などの情報を基に、ET-B受容体に選択的に働く新規エンドセリン受容体拮抗剤を見出した。この化合物はエンドセリンによって引き起こされる気管支平滑筋の収縮を抑制することから気管支拡張剤として有効であることが証明された。さらにその構造活性相関によって、ET-AとET-Bの両方の受容体に作用する新規エンドセリン受容体拮抗剤も見出した。またそれらエンドセリン拮抗剤は初めジアステレオマーの混合物として合成していたが、種々合成法を検討することにより、最も活性の高いジアステレオマーだけを高選択的に合成することができた。

・新規IKK- β 阻害剤の創製と構造活性相関

炎症性疾患において、活性化された核内転写調節因子(NF- κ B)が重要な役割を果たしていることが知られている。このNF- κ Bの活性化には、セリン/スレオニンキナーゼであるIKK- β が必須であると考えられている。従ってIKK- β の特異的な阻害剤はNF- κ Bの活性化を阻害し、それにより強力な抗炎症作用が期待できると考えられている。本研究では、バイエル社化合物ライブラリーのスクリーニングによりIKK- β に特異的な阻害作用を持つ先導化合物(2-Amino-3-cyanopyridine誘導体)を見出し、さらに構造最適化を行なうことによって動物モデルで強力な経口活性を有する化合物を見出した。またその構造活性相関と合成法の改良によって、よりIKK- β 阻害活性の高い新規化合物を合成した。

【結論】本研究では、現在の喘息治療に用いられて薬剤とは全く異なる2つのターゲットに着目し、それらのターゲットに作用する新規な生理活性物質を創製した。それら新規化合物はそれぞれ気管支拡張作用や抗炎症性作用を示し、喘息や他の炎症性疾患に有効な新しい薬剤として期待される。

(論文審査結果の要旨)

近年のアレルギー患者の増加に伴い、喘息患者も急速に増加する傾向にある。現在、種々の喘息薬が登場してきているが、その治療の有効性や安全性などを考えると十分とは言えず、更なる効果的な喘息薬の開発が望まれている。

本論文では喘息薬として主に使われている気管支拡張剤と抗炎症性薬剤という二種類の新規化合物創製に関する研究成果をまとめたものであり、以下に示す重要な結果を得た。

- (1) 強力な平滑筋収縮性ペプチドであるエンドセリンの構造とその受容体の情報から合理的方法により ET-B 受容体に高い親和性を有する新規化合物を見出すことに成功した。この化合物はエンドセリンによって引き起こされる気管支平滑筋収縮を阻害することから、今後の喘息治療薬としての発展とエンドセリン受容体機能解明への応用などが期待される。
- (2) この新規 ET-B 受容体拮抗剤の構造最適化により ET-A と ET-B の両受容体に非常に強い親和性を有する新規化合物を見出すことに成功した。
- (3) これらエンドセリン受容体拮抗剤は初め既知の方法でジアステレオマーの混合物として合成していたが、温和なアシルスルホンアミド結合生成反応や Dynamic Kinetic Resolution による立体選択的アミド化反応などを新しく開発することにより、最も活性の高い異性体だけを高選択的に合成することに成功した。
- (4) 既存の薬剤とは異なる新しいメカニズムを持つ抗炎症性薬剤として強力な IKK- γ 阻害活性を有する新規化合物を見出すことに成功した。また既知の合成方法を改良することによって新規なヘテロ環の構築に成功し、広範囲にわたる構造活性相関を明らかにした。

以上のように本論文は、エンドセリンと IKK- γ という二つの生理活性物質に着目し、それぞれ現在の喘息薬として主に使われている気管支拡張剤と抗炎症性薬剤という二種類の新規化合物群の創製に成功した。その新規性と有効性から、学術上および実用上において非常に大きな貢献が認められる。よって、審査委員一同は本論文が博士(理学)の学位論文として価値あるものと認めた。