

論文内容の要旨

博士論文題目 心血管イベントの発症予防に向けた薬剤開発に関する
薬理学的研究

氏名 池野 明久

【背景】心血管イベント（心筋梗塞や狭心症）の発症予防には、動脈硬化病変や攣縮にかかわる主要な危険因子（高血圧、高脂血症、酸化ストレス、自律神経失調など）の複数軽減が有効である。単剤での複数の危険因子の軽減は、併用療法に比べ副作用の発現頻度ならびに薬効の増減リスクの低下、さらに患者の生活の質的な面を改善する事が考えられる。

【目的】本研究は、心血管イベントの発症に対し、副作用面も含め満足した治療薬の創製を目的に、先行剤の副作用を改善し、心血管イベント発症の危険因子に対し単剤で複数の軽減作用を有するCa拮抗性降圧剤ならびに攣縮性狭心症治療薬の創製を目指した。創薬的な課題である副作用の軽減、心血管イベント発症の危険因子に対する複数軽減作用ならびにその発症の主因である動脈硬化病変および血管内皮機能障害に対する改善作用について、分子ならびに作用機序レベルで考察し、これらの課題を克服することを目的とした。

【結果】1) Ca拮抗性降圧剤：新規な化学構造、ジハイドロジベンゾチエピン骨格を有するモナテピルは、先行剤が有する顕著な心拍変動作用を示さず、緩徐で持続的な降圧作用を示し、有望な降圧剤である事がわかった。本作用には、本化合物が有する物性、母核のベンゼン環ならびに血中動態の関与が示唆された。次に、モナテピルの心血管イベント発症の危険因子に対する作用を検討したところ、有意な血中脂質代謝改善ならびに抗酸化作用を有する事がわかった。前者の作用には、肝臓 LDL 受容体の関与が重要であり、 $\alpha 1$ 受容体遮断とそれ以外の作用が示唆された。後者の作用には、本化合物の母核内に存在する S 原子が重要である事が示唆された。これらの結果をもとに、モナテピルの心血管イベント発症の主因である動脈硬化病変に対する作用をヒト類似モデルであるサルを用いて検討したところ、著明な動脈硬化病変の改善作用を有する事がわかった。2) 攣縮性狭心症治療薬：これまでのエストロゲン受容体に親和性を示す化学構造の情報に基づきスピロ骨格とフェノキシエチルピペリジン側鎖を組み合わせた設計から、側鎖の最適化により非ステロイド性で新規な化学構造を有するエストロゲン受容体作動薬である OS-0689 を見出した。OS-0689 は、既存のエストラジオールが強い子宮刺激作用（副作用）を示したのに対し、わずかな子宮刺激作用のみを示した。本作用には、エストラジオールがエストロゲン受容体の 353 番グルタミン酸、394 番アルギニン、524 番ヒスチジンと結合するのに対し、OS-0689 がその受容体の 353 番グルタミン酸、351 番アスパラギン酸に結合する異なる立体的結合配置によるリクルートされるコファクターの違いが示唆された。また、OS-0689 は心血管イベント発症の危険因子に対し、血中コレステロールならびに亢進した交感神経改善作用を有する事がわかった。これらの結果をもとに、OS-0689 の心血管イベント発症の主因である血管内皮機能障害に対する作用を検討したところ、有意な血管内皮機能改善作用を有する事がわかった。3) まとめ：単剤での心血管イベント発症の危険因子の複数軽減は、動脈硬化病変の改善ならびに血管内皮機能の改善作用に結びつく事が検証された。

(論文審査結果の要旨)

心血管イベント発症予防には、その発症の危険因子（高血圧、高脂血症、糖尿病、酸化ストレス、自律神経失調など）を複数軽減する事が有効である。しかし、一つの危険因子を軽減する単剤を組み合わせるこれまでの併用療法では、副作用の発症頻度の増加、薬物相互作用による薬効の増減ならびに QOL（生活の質）の低下という問題点があった。

本論文では心血管イベント発症予防を目的とし、すでに臨床にて使用されている先行の Ca 拮抗性降圧剤ならびに攣縮性狭心症治療薬の副作用を改善し、単剤にてその発症の複数の危険因子を軽減し、発症の主因である動脈硬化病変ならびに血管内皮機能障害改善作用を有する薬剤の創薬研究を行い、創薬的な課題に対し分子ならびに作用機序レベルで理解し、得られた情報を基に心血管イベント発症予防にふさわしい薬剤の検証あるいは創製を進め、以下に示す結果を得た。

1. 複数の危険因子を軽減する単剤

Ca 拮抗性降圧剤モナテピルならびに選択的エストロゲン受容体作動薬 (SERM) OS-0689 が、先行剤の副作用を改善し、単剤にて心血管イベント発症の危険因子を複数軽減し、動脈硬化病変ならびに血管内皮機能障害の改善作用を有する満足度の高い心血管イベント発症治療薬である事を明らかにした。また、単剤における複数の軽減作用が心血管イベント発症予防に有用である事を検証した。

2. 複数の危険因子を軽減する Ca 拮抗性降圧剤モナテピルの薬理学的プロファイルの検証

モナテピルの緩徐で持続的な降圧作用にモナテピルが有する物性、構造式に由来する持続的な結合ならびに薬物動態面からの関与を推察した。次に、モナテピルの脂質代謝改善ならびに抗酸化作用に、肝臓 LDL 受容体の重要性を示し、その作用に $\alpha 1$ 受容体遮断ならびにそれ以外の作用が関与する事および化合物内の母核に存在する S 原子の関与をそれぞれ推察した。これらの結果をもとに、技術的に難度の高いヒトに類似するサル動脈硬化病変モデルを用いて、モナテピルの抗動脈硬化作用を明らかにした。

3. 複数の危険因子を軽減する SERM OS-0689 の創製ならびに薬理学プロファイル

これまでのエストロゲン分野の情報を参考に、スピロ骨格とフェノキシエチルピペリジン側鎖を基本設計とし、誘導体検討の結果エストロゲン受容体と結合するピペリジン環の N 原子ならびに側鎖起始部であるベンゼン環周辺はそれぞれある程度の空間ならびに限定した空間のみが存在する事を明らかにし、結果子宮刺激作用の弱い非ステロイド構造を有し SERM の特徴を示す OS-0689 を見出した。OS-0689 の弱い子宮刺激作用は、エストロゲン受容体に対する立体的に異なる結合配置の結果リクルートされるコファクターによる違いによって出現することが示唆された。OS-0689 が、危険因子である高脂血症ならびに亢進した交感神経を改善し、血管内皮機能障害の改善作用を有する事を明らかにした。

以上のように、本論文では先行剤の副作用を改善し、心血管イベント発症の危険因子を単剤にて複数軽減し、その発症予防を示す薬剤の研究を行った。これらは、創薬科学的、学術的研究として高く評価でき、物質科学の発展に貢献していると認められる。よって、審査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。