

論文内容の要旨

博士論文題目 新規 CCR2/CCR5 アンタゴニスト：
ヘテロアロイルフェニルウレア誘導体に関する探索研究

氏名 岡本 昌之

【背景】ケモカインとその受容体は、白血球の遊走を制御するだけでなく、複数の慢性炎症疾患の病態進行に関与する重要な因子として考えられている。CCL2 は、CCR2 を受容体として、炎症病変部位への単球及びマクロファージの集積を促進する。現在いくつかの CCR2 アンタゴニストが、肝線維症、糖尿病性腎症、多発性硬化症などの炎症性疾患の治療剤として開発が試みられているが、CCR2 アンタゴニストの有用性については結論が出ていない状況である。一方、CCR2 が属する class A G タンパク質結合受容体では、リガンド結合部位とは異なるアロステリックな制御による治療剤の開発が注目を集めている。アロステリックな制御をする治療剤では、その作用部位領域のアミノ酸配列がサブタイプ特異的なものが多く存在すると考えられていることから、ファミリー間で保存される領域の多いリガンド結合部位に作用する治療剤よりも、選択性が高く副作用の少ない治療剤の開発が可能と期待されている。

【目的】本研究では、選択性が高く副作用の少ない治療剤開発を目指して、アロステリックな阻害様式を持つ低分子 CCR2 アンタゴニストの探索を行った。

【結果】Target-Related Affinity Profiling 技術を用いた探索研究によりヘテロアロイルフェニルウレアを基本構造とする新規 CCR2 アンタゴニストを見出した。作用機序の検討試験からは新規 CCR2 アンタゴニストは、CCL2 の CCR2 への結合を阻害せず、かつ CCL2 誘導のカルシウム流入にも影響しないことを確認した。またヘテロアロイルフェニルウレア誘導体は、CCR2 アンタゴニスト作用の他に、CCR5 に対してもアンタゴニスト作用を示すことが明らかとなった。更に CCR5 のアミノ酸配列に対して 70%と高い相同性を示す CCR2 の細胞外第 3 ループの部分ペプチドが、新規 CCR2/CCR5 アンタゴニストの遊走阻害活性を抑制することが明らかとなった。以上より本研究で見出した新規 CCR2/CCR5 アンタゴニストは、CCR2 の細胞外第 3 ループ領域と相互作用することでアロステリックな活性制御を示すことが示唆された。

新規 CCR2/CCR5 アンタゴニストは、糖尿病性腎症、動脈硬化および炎症性疼痛等の炎症性疾患モデルで病態進展抑制効果を示すことを確認した。本研究で新たに得た化合物は、炎症性疾患の治療手段として有用であること、更には炎症疾患における CCR2 および CCR5 pathway の重要性を証明している。また本研究で得たヘテロアロイルフェニルウレア誘導体はアロステリックな制御をする低分子 CCR2/CCR5 アンタゴニストであることから、今後 CCR2/CCR5 が介するシグナル伝達の更なるメカニズム解析にも利用できる有用なツールとなると考えられた。

(論文審査結果の要旨)

ケモカインとその受容体は、白血球の遊走を制御するだけでなく、慢性炎症疾患の病態進行に関与する重要な因子として考えられている。CCL2 は、2 つのシステイン残基が連続する CC ケモカインに属し、CCR2 を受容体として炎症病変部位への単球及びマクロファージの集積を促進する。現在いくつかの CCR2 アンタゴニストが、肝線維症、糖尿病性腎症、多発性硬化症などの炎症性疾患の治療剤として開発が試みられているが、CCR2 アンタゴニストの有用性については結論が出ていない。本論文では、従来のリガンド結合部位に作用する治療剤よりも選択性が高く副作用の少ない治療剤の開発を目指して、アロステリックな制御をする新規 CCR2 アンタゴニストの探索研究を進め、以下に示す結果を得ている。

1. Target-Related Affinity Profiling 技術を用いたスクリーニング試験によりヘテロアロイルフェニルウレアを基本構造とする新規 CCR2 アンタゴニストを見出した。
2. 作用機序の検討試験より、新規 CCR2 アンタゴニストは、CCL2 の CCR2 への結合を阻害せず、かつ CCL2 誘導のカルシウム流入にも影響しないことを明らかとした。各種ケモカインが誘導する細胞遊走への阻害作用の評価からは、CCR2 アンタゴニスト作用の他に、CCR2 と高い相同性を示す CCR5 に対してもアンタゴニスト作用を示すことが明らかとなった。さらに CCR5 のアミノ酸配列に対して 70% と高い相同性を有する CCR2 の細胞外第 3 ループの部分ペプチドが、新規 CCR2/CCR5 アンタゴニストの遊走阻害活性を抑制することを確認し、CCR2 細胞外第 3 ループ領域が、ヘテロアロイルフェニルウレア誘導体の細胞遊走阻害作用に重要な役割を果たしていることが示唆された。以上より本研究で見出した新規 CCR2/CCR5 アンタゴニストは、CCR2 の細胞外第 3 ループ領域と相互作用することでアロステリックな活性制御を示すことが考えられた。
3. 本論文で創出した新規 CCR2/CCR5 アンタゴニストは、糖尿病性腎症、動脈硬化および炎症性疼痛等の複数の炎症性疾患モデルで病態進展抑制効果を示すことが確認されたことから、本論文で新たに得た化合物は、炎症性疾患の治療手段として有用であること、さらには炎症疾患における CCR2 および CCR5 pathway の重要性を証明している。

以上のように、本論文では、ヘテロアロイルフェニルウレア誘導体が炎症性疾患薬として期待できる低分子 CCR2/CCR5 アンタゴニストであること、さらに CCR2/CCR5 を介するシグナル伝達のさらなるメカニズム解析の有用ツールなることを見出した。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、審査委員一同は本論文が博士（理学）の学位論文として価値があるものと認めた。