

## 論文内容の要旨

博士論文題目 プロスタグランジン E<sub>2</sub>受容体である EP<sub>2</sub>/EP<sub>3</sub>受容体作動薬  
に関する創薬研究

氏名 木下 晶博

(論文内容の要旨)

プロスタグランジンはPGAからPGIまでの9種類に分類され、プロスタグランジンE<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)は生体内で最も豊富に産生されるプロスタグランジンである。PGE<sub>2</sub>が生体内リガンドとして作用するEP受容体にはEP<sub>1</sub>からEP<sub>4</sub>までの4種類のサブタイプが存在する。EP<sub>2</sub>受容体を介する作用として平滑筋弛緩作用、EP<sub>3</sub>受容体を介する作用として平滑筋収縮作用が知られており、それぞれ尿道、膀胱に発現していることも知られている。低活動膀胱は、排尿筋収縮力が原因の尿排出障害であり、既存薬としてコリンエステラーゼ阻害薬が主に用いられているが、十分な有効性が引き出されておらず、新規治療薬に対するニーズは非常に高いことが明らかとなっている。そこで本研究では、EP<sub>2</sub>とEP<sub>3</sub>受容体に対するデュアル作動化合物の低活動膀胱治療薬としての可能性を提唱し、その分子設計と合成を行い、構造活性相関を考察した。

第1章は緒言として、本研究の背景であるプロスタグランジンE<sub>2</sub>の各受容体と創薬概念等に関して概略を述べた。また本研究の目的として、非天然型プロスタグランジン誘導体の化学構造と活性や物性との相関を考察し、望ましいEP<sub>2</sub>/EP<sub>3</sub>作動活性強度、バランス、他のサブタイプとの選択性、血中動態を有する医薬品候補化合物を取得することであることを述べた。

第2章では、既知のEP<sub>2</sub>/EP<sub>4</sub>作動化合物にEP<sub>3</sub>作動活性を付与させることを目的として、EP<sub>3</sub>受容体に作用するプロスタグランジン誘導体であるGemeprostの部分構造を導入した。化学的に安定な5員環ラクタム構造及びEP<sub>2</sub>作動活性に大きく寄与するα側鎖の構造を保持し、Gemeprostのω側鎖構造のみを導入した結果、望ましいEP<sub>3</sub>作動活性の付与に成功した。

第3章では、EP<sub>4</sub>受容体のみ異なるアミノ酸構造の領域に位置する部分構造を

変換した。その結果、EP<sub>4</sub>作動活性のみ減弱させることに成功し、さらにその誘導体から、EP<sub>1</sub>との結合活性を減弱させた化合物を取得できた。EP<sub>4</sub>受容体に対しては脂溶性低下、EP<sub>1</sub>受容体に対しては脂溶性向上がそれぞれの活性低下に寄与していると考察した。

第4章では、化合物の経口吸収性の改善を目指す方策を立てて、その原因について考察した上で分子設計を行った。その結果、酸化代謝の回避を目的とし、二級水酸基を三級水酸基に変換するとともに、15位から16位の炭素原子上へ位置を移動させた。また、分子全体の極性表面積（TPSA）の低下による膜透過性改善を狙いとして、ヘテロ原子数を削減したシクロペンタノン構造へ変換することにより、経口投与可能な化合物の取得に成功した。

第5章では、第4章で得られた化合物がジアステレオマー混合物であったため、分割体を合成し、高活性体を明らかにした。ただし、EP<sub>2</sub>作動活性がEP<sub>3</sub>作動活性に対して強すぎるため、副作用として降圧作用リスクが懸念された。EP<sub>2</sub>/EP<sub>3</sub>受容体の一次アミノ酸配列から、結合する化合物の立体的な許容性に違いがあると考察し、 $\omega$ 鎖末端部位へシクロペンタン構造を導入することにより、EP<sub>2</sub>/EP<sub>3</sub>作動活性バランスの最適化に成功した。

第6章では、本研究の成果について総括した。生体内における代謝安定性を向上する分子設計を行い、低活動膀胱を適応疾患とした臨床段階に進める医薬品候補化合物を取得した。また、各受容体のアミノ酸配列構造や結合する化合物の構造を活性と照らし合わせて考察した。これらの研究成果は、プロスタグランジン E<sub>2</sub>の各受容体に対する知見や関連する脂質研究の進展にも大きく寄与するものと期待できる。

氏名	木下 晶博
----	-------

(論文審査結果の要旨)

プロスタグランジン (PG) 及びトロンボキサン (TX) から構成されるプロスタノイドと総称される一群の生理活性物質は、生体内での様々な生理作用において、非常に重要な役割を果たしていることが明らかとなっている。プロスタグランジンは PGA から PGI までの 9 種類に分類され、プロスタグランジン E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) は生体内で最も豊富に産生されるプロスタグランジンである。PGE<sub>2</sub> が生体内リガンドとして作用する EP 受容体には EP<sub>1</sub> から EP<sub>4</sub> までの 4 種類のサブタイプが存在する。EP<sub>2</sub> 受容体を介する作用として平滑筋弛緩作用、EP<sub>3</sub> 受容体を介する作用として平滑筋収縮作用が知られており、それぞれ尿道、膀胱に発現していることも知られている。低活動膀胱は、排尿筋収縮力が原因の尿排出障害であり、既存薬としてコリンエステラーゼ阻害薬が主に用いられているが、十分な有効性が引き出されておらず、新規治療薬に対するニーズは非常に高いことが明らかとなっている。そこで、本研究では、EP<sub>2</sub> と EP<sub>3</sub> 受容体に対するデュアル作動薬の低活動膀胱治療薬としての可能性を提唱した。構造変換に伴って変化する薬理活性・選択性、体内動態、物理化学的特性などの評価結果を基に、さらに高活性な化合物を設計する方法を採用した。主な成果は、以下のように要約される。

1. 既知 EP<sub>2</sub>/EP<sub>4</sub> 作動化合物に対して EP<sub>3</sub> 作動活性を付与するために構造変換を行った。まず、化学的に安定な 5 員環ラクタム構造及び EP<sub>2</sub> 作動活性に大きく寄与する  $\alpha$  側鎖の構造を保持し、EP<sub>3</sub> 受容体に作用する上市済みのプロスタグランジン誘導体である Gemeprost の部分構造を導入した。その結果、望ましい EP<sub>3</sub> 作動活性の付与に成功した。次に、EP<sub>4</sub> 作動活性のみを減弱させることを目指し、EP<sub>2</sub> 受容体と EP<sub>3</sub> 受容体では共通で、EP<sub>4</sub> 受容体とは異なるアミノ酸が多い、脂溶性構造を認識する構造領域と相互作用すると予想される部位の部分構造を変換した。5 員環部の 10 位炭素原子を酸素原子へ変換した結果、ヒト EP<sub>4</sub> 受容体に対する活性が約 80 倍減弱した。さらに、その誘導体から、EP<sub>1</sub> との結合活性を約 10 倍減弱させた化合物を取得できた。構造と活性の相関から、EP<sub>4</sub> 受容体に対しては化合物の部分構造の脂溶性低下、EP<sub>1</sub> 受容体に対しては部分構造の脂溶性向上が EP<sub>2</sub>/EP<sub>3</sub> 作動活性を保持した上で

の選択性向上に寄与すると考察した。以上のように、強力かつ選択的な EP<sub>2</sub>/EP<sub>3</sub>作動薬の創製に成功した。

2. 上述の化合物を生体内で安定な医薬品候補物質へ導くために、構造変換を行った。肺での 15-PGDH によるケトン体への酸化代謝を回避するために、2 級水酸基を 3 級水酸基に変換するとともに、極性表面積の低下による消化管吸収を改善するために、計算値である極性表面積 (TPSA) を低くすることを目指し構造変換することにより、良好なラット生物学的利用率を示す化合物を取得できた。ただし、EP<sub>2</sub>作動活性が EP<sub>3</sub>作動活性に対して強すぎると副作用として、降圧作用を示すリスクが懸念された。そこで、EP<sub>2</sub>/EP<sub>3</sub>受容体構造の違いから立体的なかさ高さが必要と考察し、シクロペンタン構造を導入することにより、EP<sub>2</sub>/EP<sub>3</sub>作動活性のバランスの最適化を達成した。さらに、生体内における代謝安定性を向上する分子設計を行い、本化合物と類似構造を有する化合物に対して、低活動膀胱を適応疾患とした臨床段階に進めることができた。

以上のように、本論文では、低活動膀胱に適応した医薬品候補化合物の取得を目的として、プロスタグランジン EP<sub>2</sub>受容体とプロスタグランジン EP<sub>3</sub>受容体のアミノ酸一次配列情報を参考に化合物を設計し、合成した化合物の構造活性相関を考察した。本論文の研究成果は、プロスタグランジン EP<sub>2</sub>受容体とプロスタグランジン EP<sub>3</sub>受容体に対する作動活性を分子レベルで議論する上で重要な知見であり、創薬分野だけでなく、学術上にも高い貢献が認められる。以上より、審査委員一同は、本論文が関連の物質科学の発展に資するものと認め、博士 (理学) の学位論文として価値あるものと認めた。