



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	心血管系の副作用を軽減した選択的 β 3アドレナリン受容体アゴニストの創製研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	和田, 康弘
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第13182号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/69424
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yasuhiro_Wada_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学） 氏 名 和田 康弘

審査担当者	主 査 教 授	周 東 智 （薬学研究院）
	副 査 教 授	市 川 聡 （薬学研究院）
	副 査 講 師	薬師寺文華（薬学研究院）
	副 査 講 師	渡 邊 瑞 貴（薬学研究院）

学 位 論 文 題 名

心血管系の副作用を軽減した選択的 β_3 アドレナリン受容体アゴニストの創製研究

博士学位論文審査等の結果について（報告）

過活動膀胱は、急な尿意をもよおし、我慢できないほどの尿意切迫感、さらに頻尿や切迫性尿失禁などの諸症状が認められる疾患である。現在、過活動膀胱治療の第一選択薬である抗コリン薬は、排尿回数、尿意切迫感を改善させるものの、口渇、便秘、視力障害、尿閉などの副作用があるために、新規作用機序の治療薬が求められている。近年、新規作用機序の治療薬として、 β_3 アドレナリン受容体（AR）アゴニスト作用を有するミラベグロンが承認された。ミラベグロンは抗コリン薬と比較して口渇等の副作用が少ない特徴を有するものの、血圧上昇や心拍数上昇など心血管系に対する副作用を引き起こす。その原因は AR のサブタイプで心臓などに発現している β_1 -AR に対するアゴニスト作用が考えられる。このような背景の下、和田康弘は、 β_3 -AR に対する高い選択性を持つアゴニストが心血管系の副作用を軽減した過活動膀胱治療薬になると考え、以下の研究を遂行した。

β_3 -AR アゴニスト活性を有する新規なヒット化合物の取得を目的として、アリールエタノールアミンに 2 環性ヘテロ環をエーテルリンカーで結合したライブラリーの β_3 -AR アゴニスト活性評価を実施した結果、3-メチルインダゾール構造を有する化合物 **5** をヒット化合物として見出した。ヒット化合物 **5** は β_1 -AR と β_2 -AR に対する選択性が良好だったが、 α_1 -AR のサブタイプの 1 つである α_{1A} -AR との選択性が低かった。ヒット化合物 **5** はラットの血圧上昇を引き起こし、その血圧上昇は α_{1A} -AR アンタゴニストを事前投与することにより、完全に抑制された。ゆえに、化合物 **5** の血圧上昇は α_{1A} -AR アゴニスト活性に由来することが示唆された。そこで、 α_{1A} -AR アゴニスト活性を減弱させた β_3 -AR に高選択的な化合物創出を目指し、ヒット化合物 **5** の構造をベースに最適化研究を実施した。

化合物 **5** の代謝物プロファイル解析などの情報から論理的に化合物を設計し、化合物 **5** のインダゾール 3 位を変換した。その結果、 α_{1A} -AR との選択性を大幅に改善し、 β_3 -AR に対する高い選択性を持つ 3-イソプロピルインダゾール構造を有する化合物 **11** を見出した。ラットを用いて **11** の心血管系に与える影響を評価した結果、化合物 **11** は心拍数、平均血圧を上昇させなかった。化合物 **11** はミラベグロン並びにヒット化合物 **5** と比較し、心拍数や平均血圧に与える影響は少なく、その要因は β_3 -AR に高選択性にあることが示唆された。

しかし、化合物 **11** は薬物動態のさらなる最適化が必要であった。 β_3 -AR アゴニスト活性、 α_{1A}/β_3 選択性並びに代謝安定性を両立させるために、構造と代謝の相関を解析し、スルホンアミド基の置換基を変換するターゲット化合物を設計し、合成した。その結果、シクロブタンスルホンアミド基を有する化合物 **56d** は β_3 -AR に対して高いアゴニスト活性と良好な α_{1A}/β_3 選択性を有し、用量依存的にマーモセットの膀胱平滑筋を弛緩させる優れた薬効を示した。さらに、化合物 **56d** は化合物 **11** よりも代謝安定性が向上した。化合物 **56d** は経口投与可能で心血管系への副作用を軽減した β_3 -AR に高選択的アゴニストであり、用量依存的に膀胱平滑筋の弛緩作用を示したことから、過活動膀胱の治療薬になりえる有望化合物である。

続いて、 β_3 -AR と化合物 **56d** の相互作用解析を実施した。その結果、スルホンアミド基の置換基が嵩高いことが、 α_{1A} -AR に対する β_3 -AR 選択性が大きく向上する要因であるとの合理的な回答を得た。さらに、 β_3 -AR と化合物 **56d** の相互作用に重要な残基を明らかにしており、これらの結果は、高選択的 β_3 -AR アゴニストの設計に有用な情報になり得る。

以上のように、和田康弘は、高選択的 β_3 -AR アゴニスト **56d** を創出した。化合物 **56d** は、マーモセット膀胱平滑筋に対する弛緩作用を示し、既存の β_3 -AR アゴニストに見られる心血管系の副作用が軽微であることをラットにおいて確認した。さらに、 β_3 -AR ホモロジーモデルと化合物 **56d** のドッキングスタディー並びに分子動力学シミュレーションを実施し、相互作用を解析した結果、 β_3 -AR 選択性発現に重要なアミノ残基を明らかにした。これらの研究結果は、創薬化学の発展に大いに寄与する学術的価値が高い成果であり、北海道大学博士（薬科学）の学位を授与するに十分値するものと判断した。