The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	パーシャルアゴニスト活性を有する新規MR 拮抗薬の薬理作用に関する研究 : 高カリウム血症リスク低減化に着目した新規治療戦略
Author(s)	成相, 哲朗
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/24739
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【29】

氏　　名	成　相　哲　朗（なり あい てつ ろう）
博士の専攻分野の名称	博　士（薬学）
学 位 記 番 号	第　２５６４９　号
学位授与年月日	平成24年９月25日
学位授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学 位 論 文 名	パーシャルアゴニスト活性を有する新規MR拮抗薬の薬理作用に関する研究－高カリウム血症リスク低減化に着目した新規治療戦略－
論 文 審 査 委 員	(主査) 教　授　藤尾　　慈 (副査) 教　授　松田　敏夫　　教　授　上島　悦子　　教　授　橋本　　均

論 文 内 容 の 要 旨

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の最終産物であるアルドステロンは、古くはミネラロコルチコイド受容体（MR）に作用してナトリウム再吸収とカリウム排泄に関与する電解質ホルモンと考えられていた。1999年に発表されたRALES（Randomized Aldactone Evaluation Study）において、MR拮抗薬のスピロノラクトンが重症心不全患者の死亡率を30%も減少させたことより、アルドステロンは単なる電解質ホルモンではなく心血管リスクホルモンとして注目されるようになった。一方、RALES以降、スピロノラクトン処方数の増加に伴い、高カリウム血症が原因の入院や死亡率が増加し、社会的問題となった。高カリウム血症は致死的な不整脈を引き起こす副作用であり、MR拮抗作用により腎臓でのカリウム排泄が抑制されることで引き起こされる。既存のMR拮抗薬であるスピロノラクトンやエプレレノンは、高カリウム血症リスクを有しており、その優れた薬理作用を最大限に発揮できていない。

そこで、本研究では、MR拮抗薬の高カリウム血症リスク低減化に着目した治療戦略を考えた。すなわち、MR拮抗作用にパーシャルアゴニスト活性を付与することで、高カリウム血症リスクが低減化できるという作業仮説を立て、幾つかの異なるパーシャルアゴニスト活性を有するMR拮抗薬を用いて、その薬理作用（MR拮抗作用、抗高血圧作用や心臓および腎臓の臓器保護作用）および高カリウム血症リスクについて検討した。

まず初めに、作業仮説の検証に使用可能な化合物の探索を試み、3種の新規ベンズオキサジン誘導体（DSR-11861、SM-368229およびDSR-14397）が、ラット腎細胞質画分のMRへの結合親和性を有するとともに、ヒトMRを遺伝子導入したCOS-7細胞を用いたルシフェラーゼアッセイにおいて濃度依存的なMR拮抗作用を示すことを見出した。さらに、これら3誘導体が、10 μmol/Lでそれぞれ0%、12%および36%のMRパーシャルアゴニスト活性を有することを突き止めた。また、これら3誘導体は、ラット経口投与試験において良好な体内動態プロファイルを示した。以上の結果から、これら3種の新規MR拮抗薬を用いることで、in vivoにおける上述の作業仮説検証が可能になると考えられた。

次に、副腎摘出ラットを用いて、MRアゴニストである酢酸デオキシコルチコステロン（DOCA）誘発ナトリウムバランス変化（ナトリウム摂取量と排泄量の差）を指標に、3種の新規MR拮抗薬、スピロノラクトンおよびエプレレノンのin vivoでのMR拮抗作用を検討した。SM-368229、DSR-11861、スピロノラクトンおよびエプレレノンは、DOCAで上昇するナトリウムバランスを用量依存的に抑制したが、DSR-14397は、明確なナトリウムバランス抑制作用を示さかったことより、比較的強いMRパーシャルアゴニスト活性はMR拮抗作用を減弱させると考えられた。さらに、カリウム負荷ラットを用いて、これら5化合物の高カリウム血症リスクを検討した。DSR-11861、スピロノラクトンおよびエプレレノンは、用量依存的に血清カリウム濃度を上昇させたが、SM-368229およびDSR-14397は、血清カリウム濃度をほとんど上昇させなかったことより、パーシャルアゴニスト活性を有しているMR拮抗薬は、高カリウム血症リスクを低減化できると考えられた。

次に、高血圧自然発症ラットを用いて、SM-368229、DSR-14397およびスピロノラクトンの反復経口投与による血圧と血清カリウム濃度に対する作用を検討した。SM-368229は、明確な降圧作用を示したが、血清カリウム濃度をほとんど変化させなかった。DSR-14397は、明確な降圧作用を示さず、血清カリウム濃度を用量依存的に低下させた。スピロノラクトンは、用量依存的な降圧作用を示したが、血清カリウム濃度を用量依存的に上昇させた。これらの結果から、適度のパーシャルアゴニスト活性を有するMR拮抗薬であれば、血清カリウム濃度を上昇させずに、抗高血圧作用を発揮できると考えられた。

最後に、アルドステロン/食塩負荷ラットを用いて、SM-368229の血圧、心臓および腎臓の障害マーカーに対する作用を検討した。SM-368229は、アルドステロン/食塩負荷で誘発される血圧上昇作用を抑制しただけでなく、心・腎臓の臓器重量の増加や腎機能障害マーカーの尿タンパク排泄量増加も抑制した。さらに、SM-368229によるこれらの変化は心肥大マーカーや炎症、線維化および酸化ストレスマーカーの遺伝子発現上昇の顕著な抑制を伴っていた。

以上の結果から、以下の結論を得た。1)パーシャルアゴニスト活性を有していないMR拮抗

薬（DSR-11861、スピロノラクトンおよびエプレレノン）は、MR拮抗作用を示す用量付近において血清カリウム濃度を上昇させたことより、高カリウム血症リスクを有することが示された。2)適度のパーシャルアゴニスト活性を有するMR拮抗薬（SM-368229）は、血清カリウム濃度を上昇させずに、MR拮抗作用、抗高血圧作用や心・腎臓の臓器保護作用を発揮したことより、高カリウム血症リスクを低減化できることが示された。3)比較的強いパーシャルアゴニスト活性を有するMR拮抗薬（DSR-14397）は、高カリウム血症リスクを低減化できたが、MR拮抗薬としての薬効（MR拮抗作用や抗高血圧作用）が充分発揮できないことが示された。

本知見を活かし、MR拮抗作用に適度のパーシャルアゴニスト活性を付与することで、薬効と安全性のバランスに優れた新規のMR拮抗薬の創製につながることが期待される。

論文審査の結果の要旨

申請者は、パーシャルアゴニスト活性を有するミネラロコルチコイド受容体阻害薬を用いて、同剤の降圧効果、心筋リモデリング抑制効果を検討し、その有効性を証明した。特筆すべきは、ミネラロコルチコイド受容体阻害薬にパーシャルアゴニスト活性を付加する事で、その欠点である高カリウム血症の誘発を回避できることを示したことにある。ミネラロコルチコイド受容体阻害薬は、非常に古くから臨床で使用されている薬剤であるが、高カリウム血症の誘発はそのクラスエフェクトであると信じられてきた。本研究成果は、このような従来の概念を覆すものであり、学位に値するものと認定した。