

Title	新規アンジオテンシン変換酵素阻害薬の薬理学的研究
Author(s)	稲田, 義行
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/36607">https://hdl.handle.net/11094/36607</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## 【7】

氏名・(本籍)	い 稲	だ 田	よし 義	ゆき 行
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	8394	号	
学位授与の日付	昭和63年12月12日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文題目	新規アンジオテンシン変換酵素阻害薬の薬理学的研究			
論文審査委員	(主査)	教授 岩田平太郎		
	(副査)	教授 近藤 雅臣	教授 三村 務	教授 三浦 喜温

## 論文内容の要旨

1977年に経口活性を有するアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、カプトプリル、が発見されて以来、エナラプリル等、多数のACE阻害薬が合成された。それらを用いて、高血圧の発症、維持機構とレニン・アンジオテンシン系との関連が解明されつつある。本研究では、ACE阻害薬、塩酸デラプリル(CV-3317)、の薬理作用を検討し、それにもとずいてCV-3317をさらに発展させた(R)-3-[(S)-1-carboxy-5-(4-piperidyl)-pentyl]amino-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine-5-acetic acid(CV-5975)のドラッグ・デザインとその薬理作用について検討した。

CV-3317の原子間の距離および角度を計算し、コンフォメーションを求めると、その活性中心と考えられる、カルボン酸、アミノおよびアミドの位置が、benzothiazepine骨格についてのコンフォメーションのそれぞれの位置と一致することが明らかとなった。そこでCV-3317のindanylglycineの部分を閉環しbenzothiazepine骨格に固定し、phenethylの側鎖を置換した化合物を合成し以下の検討を行った。

ラットのアンジオテンシン1(A-1)静注による昇圧反応の抑制よりACE阻害作用を検討した。この検定系においてphenethyl基をpiperidineに置換し炭素鎖の長さを4個としたCV-5975の作用持続が最も長かった。

以下CV-5975について代表的なACE阻害薬であるエナラプリルまたはその活性代謝物であるエナラプリラートの作用と比較した。ラットを用いたA-1昇圧抑制作用について検討した結果、CV-5975のACE阻害活性はエナラプリルより若干強いが、同程度であるが、静注、経口投与のいずれにお

いても作用持続の長いACE阻害薬であることが明らかになった。In vitroにおいて、ウサギの肺より調製したACEによるヒプリル-ヒスチジル-ロイシンからの馬尿酸への変換に対して、CV-5975およびエナラプリラートはともに濃度に依存した阻害作用を示し、その作用の強さはほぼ同等であった。CV-5975のDixon-Webbのプロットより、CV-5975の阻害様式は拮抗阻害であり、 $K_i$ 値はCV-5975において2.6nMであった。また、Hendersonのプロットより求めたオーバーオール阻害定数 $K_i^*$ 値は4.4pMであった。この $K_i$ 値と $K_i^*$ 値の差が大きいことより、CV-5975のACEに対する阻害は2つの過程から成り、第1段階で、ACE-CEI複合体を形成し、第2段階でisomerizationが起ると考えられ、このことが、CV-5975の作用持続の長さの説明となるかもしれない。

正常血圧ラットにおいて、CV-5975 10mg/kg, p. o. は10mmHg以下の軽度の降圧作用を示した。一方、同用量のエナラプリルには降圧作用は認められなかった。高血圧自然発症ラット(SHR)において、CV-5975は1-10mg/kg, p. o. により用量に依存した降圧作用を示した。また、10mg/kg, p. o. の用量で、CV-5975はエナラプリルより強力で持続的な降圧作用を示した。SHRにおいて、CV-5975, エナラプリル1-10mg/kg/day, p. o. を2週間連投した時、いずれの薬物も用量に依存した降圧作用を示し、いずれの用量においても、CV-5975の作用はエナラプリルよりも強く発現した。また、CV-5975の降圧作用には耐性は認められず、休薬後血圧は徐々に元のレベルに回復した。

2腎-1クリップ型高血圧ラット(2K-RHR)においてCV-5975は1-10mg/kg, p. o. により用量に依存した降圧作用を発現した。また、10mg/kg, p. o. の用量で、CV-5975はエナラプリルより強力で持続的な降圧作用を示した。なお、両薬物とも、高レニン型のモデルにおいては、他のモデルにおける降圧作用より血圧の低下は大きく作用は持続した。1腎-1クリップ型高血圧ラット(1K-RHR)において、CV-5975は1-10mg/kg, p. o. により3mg/kg以上の用量で降圧作用を発現した。一方エナラプリルは、10mg/kg, p. o. の用量で降圧作用を示さなかった。

DOCA/食塩高血圧ラットにおいてCV-5975は3mg/kg以上の用量で降圧作用を発現した。一方、エナラプリルは高用量の10mg/kg, p. o. においても降圧作用を示さなかった。DOCA/食塩高血圧ラットにおいて、CV-5975, エナラプリルを2週間連投した時、CV-5975は1-10mg/kg, p. o. により用量に依存した降圧作用を示したが、エナラプリルは単回投与と同様、高用量の10mg/kg, p. o. を2週間連投しても降圧作用を示さなかった。

このようにCV-5975はSHRおよび2K-RHRにおいてエナラプリルより強力で、持続的な降圧作用を示すばかりでなく。カプトプリル、エナラプリルのような従来のACE阻害薬において降圧作用の認められない、1K-RHRおよびDOCA/食塩高血圧ラットにおいても降圧作用を発現した。これらの結果は、CV-5975が強力かつ持続的なACE阻害薬であることを示すと共に、カプトプリルおよびエナラプリルと異なりレニン-アンジオテンシン非依存型の高血圧モデルにおいても血圧を低下させる新規な降圧剤であることを示している。

## 論文の審査結果の要旨

本論文は新しく開発された薬物CV-5975が強力かつ持続的なアンジオテンシン変換酵素阻害薬であり、既存のものの無効な高血圧モデル動物においても有効であることを示したものであり、薬学博士の称号を授与するに値するものである。