The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

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	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36607
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【7】

氏名・(本籍)	稲田義行（いなだ よしゆき）
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，コンフォー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ー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 phenetyl 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か，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によるヒプリルーヒスチジルー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，Ki 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の阻害定数 Ki＊値は4.4pM であった。この Ki 値と Ki＊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 が起こると考えられ。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クッリプ型高血圧ラット（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１－10／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，カプトルリルおよびエナラプリルと異なりレニンー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。