OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	新規トロンボキサンA2受容体拮抗剤の開発研究
Author(s)	佐藤, 正和
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41008
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

【 9 】

氏名	佐藤正和
博士の専攻分野の名称	博士（薬学）
学位記番号	第 13528 号
学位授与年月日	平成10年2月4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	新規トロンボキサン A_2 受容体拮抗剤の開発研究
論文審査委員	（主査） 教授 岩田 宙造 （副査） 教授 大森 秀信　教授 今西 武　教授 北 泰行

論文内容の要旨

トロンボキサン A_2（TXA_2）は1975年にSamuelssonらにより発見された2,6-dioxabicyclo[3.1.1]heptane環構造を有するアラキドン酸代謝物であり，血小板凝集作用，血管収縮作用，気管支収縮作用等の強力かつ多彩な生理作用を示すことが知られている。また，TXA_2 受容体は343個のアミノ酸から構成される7回膜貫通型のGタンパク結合型受容体であり，血小板，血管内皮，血管平滑筋，気管支平滑筋等に広範に分布していることが知られている。

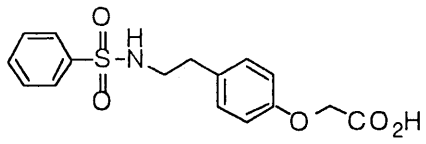
虚血性疾患や喘息患者では尿中の TXA_2 代謝物濃度が正常人の数倍以上に上昇していることが知られており，TXA_2 への合成高進がこれらの疾患の病態に深く関与していることが示唆されている。このため，これまでに TXA_2 の合成を抑制する薬剤の開発研究が盛んに行なわれてきている。当初，PGI_2 等の他のアラキドン酸代謝物の生成に影響を与えずに TXA_2 の合成のみを特異的に抑制することを目的としてアスピリン低用量療法や TXA_2 合成酵素阻害剤等が検討されたが，これらの薬剤については投与量の設定の難しさや前駆体の蓄積などの問題点が指摘されており，より直接的に TXA_2 の作用を抑制することが可能な TXA_2 受容体拮抗剤の開発に大きな期待が寄せられている。

TXA_2 拮抗剤の開発研究は，TXA_2 及び TXA_2 アゴニスト作用を持つ生合成前駆体（PGH_2）の誘導体合成から開始され，化学的に安定なプロスタノイド拮抗剤が多数報告されている。しかしながら，これらの化合物については，アゴニスト作用との分離，代謝的な安定性や製造コストでの問題点により医薬品としての製品化に当たって困難を伴うものが少なくない。

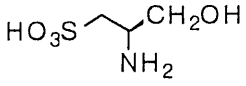
これに対して，1984年に報告された非プロスタノイド誘導体のsulotrobanはプロスタノイド拮抗剤に比べて活性が数段弱いものの，比較的単純な構造を持つ化合物であり，容易に類縁体の合成が可能であるという特長を持っている。このためsulotrobanの部分構造であるスルホンアミド基を導入した類縁体の検討が精力的に進められ多数のsulotroban関連非プロスタノイド拮抗剤が報告されるに至っている。

一方，海洋産物からの生理活性物質の探索の過程において佐竹らはイワシ油から単離したD-cysteholic acidが弱いながらも血小板凝集阻害作用を示すことを見い出し，D-cysteinolic acidと同様に分子内に-S-C-C-N-ユニットを持つチアゾリジン誘導体（2a）が同様に血小板凝集阻害作用を示すことを報告している。

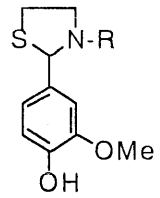
そこで，著者らはD-cysteinolic acidと共通する部分構造（-N-C-C-S-）を持つチアゾリジン誘導体について更に検討を進めたところ，2aの3位窒素原子をベンゾイル化した3aがU46619惹起血小板凝集を抑制することを見い出した（$IC_{50}=610\,\mu M$）。3aは2aと異なりADP惹起血小板凝集に対しては抑制作用を示さず，モルモット血小板への[^{3}H]SQ29,548の結合を競合的に阻害したことから（$IC_{50}=336\,\mu M$），TXA_2受容体に対する拮抗作用を有することが確認された。



sulotroban

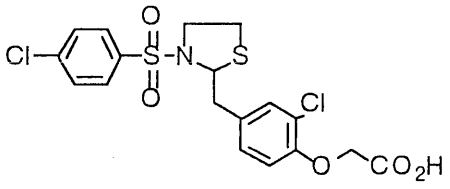


D-cysteinolic acid

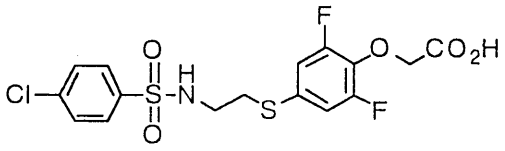


2a R= H
3a R= COPh

3aのTXA_2受容体拮抗作用は当時既に報告されていたプロスタノイド誘導体等に比べてはるかに弱いものであった。しかしながら3aは非プロスタノイド誘導体であり各種誘導体の合成が容易に展開できること，類似した骨格を有するTXA_2拮抗剤の報告例が無く独自の骨格であることから，著者はこの化合物がリード化合物としての十分な資質を有していると判断し新規TXA_2拮抗剤の開発を目的とした誘導体合成を開始した。3aの活性増強を目的としてsulotrobanの部分構造であるカルボキシル基及びスルホンアミド基を導入した類縁体の検討により3aの約10倍の活性を有する23cを見い出した。また，sulotrobanのチラミン骨格部分に硫黄原子を挿入した誘導体のデザインを行ない，3aの約1700倍の活性を有する4-[2-(4-chlorophenylsulfonylamino)ethylthio]-2,6-difluorophenoxyacetic acid (74c) を見いだすに至った。



23c



74c

74cはモルモット血小板に対する[^{3}H]SQ29,548の結合を抑制すると共に（$IC_{50}=0.066\,\mu M$），U46619惹起ウサギ血小板凝集抑制作用を示し（$IC^{50}=0.34\,\mu M$），強力なTXA_2受容体拮抗作用を有することが確認された。また74cは低親和性TXA_2受容体が関与する血小板凝集と同様に高親和性受容体が関与するラット大動脈収縮に対しても強力かつ競合的な抑制作用を示すことが確認された（$pA_2=8.5$）。

74cに関する体内動態の検討結果から，ラット，イヌ及びヒトの尿中及び血漿中にTXA_2受容体拮抗活性を有する74cのスルホキシド体が主代謝物として存在することが明らかとなった。スルホキシド体の両光学異性体をKaganらの不斉酸化反応によって合成し活性評価を行ったところ，(*S*)-(-)-体にTXA_2受容体拮抗作用が認められるもののその活性は74cの1/40程度と弱く（$IC_{50}=13.3\,\mu M$），(*R*)-(+)-体については僅かに活性が認められたのみであった（$IC_{50}\geq 100\,\mu M$）。このため74cの主代謝物は *in vivo* での薬効発現には大きく寄与はしていないものと考えられた。

74cは血栓モデル及び喘息モデルを用いた動物試験においても経口投与で高い有効性を示すことが確認され，実験動物における良好な体内動態と高い安全性が確認されたことから臨床試験が開始されるに至った。

論文審査の結果の要旨

トロンボキサA_2（TXA_2）は血小板凝集作用，血管収縮作用，気管支収縮作用等の強力かつ多彩な生理作用を示し，

近年 TXA_2 の合成を抑制する薬剤の開発研究が盛んに行なわれ，いくつかの興味ある化合物が見つけられて来た。

申請者らは新規な TXA_2 受容体拮抗剤の開発を目指しチアゾソジン誘導体を出発として，種々の構造変換を経て4-[2-(4-chlorophenylsulfonylamino)ethylthio]-2.6-difluorophenoxyacetic acid を見い出し，これが血栓モデル及び喘息モデルを用いた動物試験において経口投与で高い有効性を示すことを確認し，動物実験における良好な体内動態と高い安全性が確認され，臨床試験にかけられる新規 TXA_2 受容体拮抗剤を開発した。

以上の成果は薬学博士の学位請求論文として価値あるものと認める。