The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	バソプレシンV2受容体への拮抗作用を機序とする水利尿剤の開発
Author(s)	山下, 博司
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44402
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

【2】

氏　　名	山下博司（やました ひろし）
博士の専攻分野の名称	博　士（薬　学）
学位記番号	第　17265　号
学位授与年月日	平成14年8月15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	**バソプレシン V_2 受容体への拮抗作用を機序とする水利尿剤の開発**
論文審査委員	（主査） 教授　小林　資正 （副査） 教授　田中　徹明　　教授　北　泰行　　教授　今西　武

論文内容の要旨

アルギニンバソプレシン（AVP）は、視床下部で合成され脳下垂体後葉より分泌されるペプチドホルモンである。AVP は9個のアミノ酸からなり、2つのシステイン残基が S-S 結合により架橋を形成している。AVP の受容体としては V_1 受容体と V_2 受容体がある。V_1 受容体は血管平滑筋に存在し、V_2 受容体は腎集合管に存在する。AVP の分泌は、血圧低下による圧受容体への刺激や血漿浸透圧の上昇等による浸透圧受容体への刺激によって、循環血液中に放出され、その生理的機能を発揮する。血管の V_1 受容体に AVP が結合すると、平滑筋の収縮反応により昇圧作用を示す。腎集合管細胞において AVP が V_2 受容体に結合すると、水再吸収促進により、抗利尿作用を示す。以上の作用に基づき、AVP は血液の循環動態および体液の恒常性維持に重要な役割を果たしている。現在、臨床において使用されているループ利尿薬やサイアザイド系利尿薬など主な利尿薬は、腎尿細管に直接作用して、Na^+、Cl^- 等の電解質及び水の再吸収を抑制し、尿量を増加させる。利尿に伴って電解質が排泄されるため、低電解質症を招きやすい。そこで、電解質排泄を伴わない水だけを選択的に排泄できる“水利尿薬”の開発が望まれていた。バソプレシン V_2 受容体への選択的な拮抗により、腎集合管で水の再吸収を抑制できれば、水の排泄のみが期待できる。著者は、バソプレシン V_2 受容体拮抗作用を機序とする水利尿剤に着目した。現在までに報告されているペプチド性 V_2 拮抗薬は、拮抗作用を持つと同時に作動薬として働く等の理由により、臨床開発は進んでいない状況にある。また、これらペプチド性 AVP 拮抗薬は、経口投与において、容易に代謝されるため、有用性に問題がある。よって、長期投与を必要とする疾患の治療に使用するには、経口吸収性の良い非ペプチド化合物の開発が望ましい。これらの知見をふまえ、著者は V_2 受容体に対し選択性の高い非ペプチド性アンタゴニストの研究開発に着手した。

ランダムスクリーニングから見出された化合物に対し立体構造の自由度を制限した構造への変換を行った結果、V_2 受容体に対し高い親和性を示す化合物を見出した。この化合物は、3つのベンゼン環が2つのアミド結合で連結された構造を有する。この化合物が、V_2 受容体に対し高い親和性を示すのは、2つのアミド結合が3つのベンゼン環の空間的な位置関係を固定していることによるものと考えた。そこで、*N*-benzoyltetrahydroquinoline（6員環）と *N*-benzoyltetrahydrobenzazepine（7員環）のアミド結合の安定な立体配座を、PC MODEL プログラムを用いて分子力場計算した。7員環縮合ヘテロ環化合物のアミド部分の立体配座は、6員環化合物に比べ、*cis* 配座がより安定であった。この結果より、縮合ヘテロ環の環のサイズを5員環～7員環に構造変換した化合物の合成を行い、V_1 および V_2 受容体に対する親和性を調べた。結果、ベンズアゼピン誘導体（7員環縮合ヘテロ環化合物）が、V_2 受容体に対し高い親和性を示した。また、これら員数変換（5員環～7員環）した化合物の X 線結晶解析により、アミド部

分の立体配座は、分子力場計算の結果と一致していた。さらに、7員環縮合ヘテロ環とアミド結合で結ばれたベンゼン環の立体配座が AVP 受容体への親和性に対して重要であることを検証する目的で、縮合ヘテロ環とベンゼン環とが連結しているアミド結合を *cis* 配座に固定したビシクロ体を設計した。このビシクロ体化合物は、V_2 受容体および V_1 受容体に対し高い親和性を示し、活性 conformer に近い構造であることを明らかにした。

次に、経口吸収性の向上を目的に、疎水性を改善した化合物のデザインを行った。すなわち、縮合ヘテロ環内に化合物の親水性に寄与すると考えられるもう1個のヘテロ原子を導入することによる化合物の疎水性の改善を検討した結果、ベンズアゼピン誘導体の5位にアミノ基を導入した化合物（OPC-31260）が、経口投与で強い利尿作用を示すことを見出した。この OPC-31260 は薬理試験の結果より、バソプレシン V_2 受容体を介した拮抗作用による利尿作用を示し、さらに、利尿薬のフロセミドと比べ選択的に水の排泄を増加させる“水利尿薬”であることを確認した。

OPC-31260 と比較してさらに効果の優れた化合物の探索を行った。OPC-31260 をリードとしてベンズアゼピン骨格のベンゼン環上へ7位クロル置換基導入、アミノベンゾイル部への 2-CH_3 置換基導入を行った結果、OPC-31260 より強い利尿作用を示す化合物（OPC-41061）を見出した。OPC-41061 のヒト由来の AVP 受容体においても比較的 V_2 受容体に選択的な拮抗作用を示し、OPC-31260 より強い水利尿作用を確認した。

OPC-41061 はベンズアゼピン骨格の5位炭素に水酸基が置換した不斉中心を有することから、ラセミ体とそれぞれの光学活性体についての薬効を比較検討するため、簡便にしかも効率よく高純度の光学活性体が得られる合成方法の検討を行った。その結果、38℃、ビニル酢酸存在下、リパーゼ QL を利用した水酸基のアセチル化による光学分割の方法と、$[RuCl_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})]_2$ と(1*S*,2*S*)-*N*-(*p*-toluenesulfonyl)-1,2-diphenylethylenediamine ((*S*,*S*)-TsDPEN) 存在下、2-プロパノールを水素源とするカルボニル基の水素移動型不斉還元の方法により、(*R*)-(+)-OPC-41061 あるいは(*S*)-(−)-OPC-41061 を合成した。光学異性体(*R*)-(+)体および(*S*)-(−)体とラセミ体との V_1 受容体および V_2 受容体に対する親和性について比較検討した。結果、ヒト由来の V_2 受容体に対する結合阻害実験において、OPC-41061 の光学活性体(*R*)-(+)体、(*S*)-(−)体、ラセミ体との V_2 受容体への結合阻害活性の違いは認められなかった。

現在、OPC-31260 は、AVP 分泌異常症候群（SIADH）の orphan drug として開発中であり、一方、OPC-41061 は、phase II での病態生理学的評価が行われている。我々がデザイン、合成したバソプレシン拮抗作用を有するベンズアゼピン誘導体に関する特許が公開されてから以後、類似構造を有する複数の非ペプチド性 V_2 拮抗薬が報告されている。今後、これらの化合物を用いた基礎と臨床の研究により、バソプレシンの病態生理学的役割について解明されていくことが期待される。

論文審査の結果の要旨

ペプチドホルモンのアルギニンバソプレシン（AVP）は、血管平滑筋に存在する V_1 受容体と結合すると平滑筋の収縮反応により昇圧作用を示し、腎集合管に存在する V_2 受容体に結合すると水再吸収促進により、抗利尿作用を示す。現在、臨床において使用されている主な利尿薬は低電解質症を招きやすく、電解質排泄を伴わない水だけを選択的に排泄できる“水利尿薬”の開発が望まれている。

申請者は、バソプレシン V_2 受容体拮抗作用を機序とする水利尿剤の開発に着手した。ランダムスクリーニングから見出された化合物に対し、構造活性相関の情報をもとに種々構造変換を繰り返した結果、V_2 受容体に対し高い親和性を示す化合物 OPC-31260 を見出した。ペンズアゼピン骨格に2つのベンゼン環がアミド結合で連結された構造を有する OPC-31260 は、優れた“水利尿薬”としての作用を示し、現在、AVP 分泌異常症候群（SIADH）の orphan drug として開発中である。

また、OPC-31260 の代謝物の解析をもとに、さらにアナログ合成を検討した結果、より強い利尿作用を示す化合物（OPC-41061）を見出し、現在、phase II での病態生理学的評価を行っている。

申請者がデザイン、合成したバソプレシン拮抗作用を有するベンズアゼピン誘導体に関する特許が公開されてから以後、類似構造を有する複数の非ペプチド性 V_2 拮抗薬が報告されている。今後、これらの化合物を用いた基礎と臨床の研究により、バソプレシンの病態生理学的役割について解明されていくことが期待される。

以上の成果は博士（薬学）の学位論文として充分価値あるものと認められる。