



Nagoya City University Academic Repository

| | |
|---------|---|
| 学位の種類 | 博士（薬科学） |
| 報告番号 | 乙第1883号 |
| 学位記番号 | 論 第198号 |
| 氏名 | 西田 晴行 |
| 授与年月日 | 平成 29年 9月 28日 |
| 学位論文の題名 | 酸関連疾患治療の課題克服を目指したカリウムイオン競合型アシッドブロッカー (P-CABs) の探索合成研究 |
| 論文審査担当者 | 主査： 樋口 恒彦 副査： 中川 秀彦, 中村 精一, 山村 壽男 |

| | |
|---------|---|
| 氏名 | にしだ はるゆき 西田 晴行 |
| 学位の種類 | 博士（薬科学） |
| 学位の番号 | 薬論博第 198 号 |
| 学位授与の日付 | 平成 29 年 9 月 28 日 |
| 学位授与の条件 | 学位規則第 4 条第 2 項該当 |
| 学位論文題目 | 酸関連疾患治療の課題克服を目指したカリウムイオン競合型アシッドブロッカー（P-CABs）の探索合成研究 |
| 論文審査委員 | （主査）教授 樋口 恒彦 （副査）教授 中川 秀彦 ・ 教授 中村 精一・准教授 山村 壽男 |

論文内容の要旨

胃酸が関連し、胃酸の分泌を抑制することにより臨床的効果が得られる疾患群は酸関連疾患と呼ばれる。その治療薬の歴史を振り返ると、より強力であり持続時間の長い酸分泌抑制薬を求めて研究開発が行われてきた。古典的な制酸薬に始まり、ヒスタミン₂受容体拮抗薬に代表される胃壁細胞への酸分泌刺激をブロックするタイプの薬剤の登場、そして1990年代になって上市されたのがプロトンポンプ阻害薬（PPI）であった。PPIは胃酸分泌の最終段階であるH⁺,K⁺-ATPase（胃プロトンポンプ）を阻害して酸分泌を抑制するため、「最強の酸分泌抑制薬」と考えられてきたが、2000年頃から、PPIで症状をコントロールできない胃食道逆流症患者の存在が報告されるなど、PPIによる治療に限界があることが次第に明らかになってきた。そこで、これら新しい医療ニーズに応えることを目標に、2003年より新規酸分泌抑制薬の研究に取り組んだ。代表的なPPIであるランソプラゾール（LPZ）には主に4つの課題（①酸に不安定で作用発現時間がばらつく ②CYP2C19が主代謝酵素のため、効果の個人差が大きい ③酸分泌抑制効果が24時間持続せず、夜間の酸逆流を十分に抑制できない ④最大薬効発現までに5日間程度を要する）があると考えられたが、これらを効果的に解決する手段として、PPIとは異なる作用メカニズムでH⁺,K⁺-ATPaseを阻害するカリウムイオン競合型アシッドブロッカー（Potassium-Competitive Acid Blocker, P-CAB）に着眼した。

H⁺,K⁺-ATPase阻害活性を指標としたハイスループットスクリーニングにより得られたヒット化合物**1**の酸分泌抑制薬として報告例のない特徴的な化学構造に着目し、周辺誘導体合成を展開してその構造活性相関を詳細に検討したところ、P-CABの特性を有し、動物モデルにおいてLPZよりも強い酸分泌抑制作用を示すピロール誘導体**17c**を新規P-CABリード化合物として同定することに成功した。**17c**の最適化は難航したが、系統的・網羅的にADME-Tox評価を行って、ピロール誘導体の実測log Dと細胞傷害性との間に明確な相関を見出したことで研究が進展し、log Dを大きく下げることができればADME-Tox特性の改善は可能という仮説構築を経て、強い酸分泌抑制作用と優れたADME-Tox特性を併せ持つTAK-438（ボノプラザン）を見出すに至った。その一方で、log Dの低減がADME-Tox特性の改善に加えて酸分泌抑制作用の持続性向上に繋がる可能性に着目し、ピロール環5位へのヘテロ環の導入を出発点とする別アプローチの最適化に取り組んだ。すなわち、log D低減効果の最大化を目指した最適化により、優れたADME-Tox特性（より高い安全性）と更なる持続性の向上を同時に達成できると考えた。その結果、ピロール5位への極性基およびF原子の導入、1位への極性基の導入、4位へのF原子導入により、極めて強力かつ持続的な酸分泌抑制作用を有する**74c**を見出すことに成功した。また、

持続性をコントロールして最適化することに挑戦し、**74c**の1位置換基を4-Me-2-Py スルホニル基に変更することにより所望の持続性プロファイルを示す**92j**を新たなオプションとして見出した。

結果的に、リード化合物**17c**より化合物特性の異なる3つの開発候補化合物の創製に成功し、先行したボノプラザンが2015年2月に上市に至った。その過程で、ヒトにおいて、PPI (LPZ) の課題を解決する優れた有効性に加えて高い安全性を有することが確認され、本ピロール誘導体の医薬品としての有用性が明らかとなった。ボノプラザンは臨床薬理試験において、投薬初日から速やかな胃内のpH上昇作用と24時間持続する酸分泌抑制効果を示し、逆流性食道炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍などの酸関連疾患や*H. pylori*除菌を対象とした国内臨床第3相試験においても、良好な有効性、安全性および忍容性が確認された。例えば、逆流性食道炎の治癒試験では、通常PPIによる8週間の治療で得られる効果が4週間で得られ、重症の患者に対しても高い治療効果を示した。また、*H. pylori*除菌では92.6%の一次除菌率と98%の二次除菌率を示し、今後の除菌治療の戦略が見直される可能性をも示唆した。既に2週間の処方制限が解除され、市販後調査が継続されているが、酸関連疾患患者に対する新しい治療オプションとして、大きな医療貢献が期待される。実際の創薬研究における研究方針に関する知見、ヒトへの適用に関する知見など、今後への指針を与える有用な研究成果となった。

論文審査の結果の要旨

胃酸が関連し、胃酸分泌抑制により臨床的効果が得られる疾患群は酸関連疾患と呼ばれ、その治療には胃内のpHを一定程度上昇させ、そのpHを一定時間以上保つ必要があることが知られる。酸関連疾患治療薬については、より強力であり持続時間の長い酸分泌抑制薬を求めて研究開発が行われ、 H^+ , K^+ -ATPaseを阻害して酸分泌を抑制するプロトンポンプ阻害薬(PPI)が開発された。しかし、臨床データの蓄積とともに近年症状がコントロールできない胃食道逆流症の事例や、*H. pylori*の除菌率低下の症例が報告されるなど、PPI治療の限界や課題が明らかになってきた。

西田晴行は、PPIの課題を解決する新たな治療薬として、異なるメカニズムで H^+ , K^+ -ATPaseを阻害するカリウムイオン競合型アシッドブロッカー(P-CAB)に着目し、シーズ探索・リード創出・構造最適化を行い、優れたP-CABを開発するとともに、P-CAB活性の構造活性相関のみならず、副作用に関する構造活性相関について明らかにした。

本論文について、論文審査担当者により個別に論文内容の審査および西田晴行との面談・諮問を行い、最終審査発表会を行った。最終審査発表会後に最終論文審査会を開催し、論文審査担当者の総意により博士(薬科学)の学位に値すると判定した。