

論文審査の結果の要旨

過活動膀胱を適応とする新規 TRPM8 拮抗薬 α -フェニルグリシンアミド誘導体の創薬研究

Synthesis and Optimization of α -Phenylglycinamide Derivatives as
Novel TRPM8 Antagonists for the Treatment of Overactive Bladder

論文提出者 小林 淳一 (Kobayashi, Junichi)

過活動膀胱 (OAB) の有症状率は、40 歳以上の男女の 12.4%におよび、その割合は加齢とともに上昇し、高齢者の QOL に大きな影響を及ぼしている。OAB の治療には抗コリン薬およびアドレナリン β_3 受容体作動薬が用いられているが、副作用として抗コリン薬には口渇や便秘、一部の β_3 作動薬には心血管系への影響が知られており、副作用の少ない OAB 治療薬の開発が望まれている。TRPM8 (Transient Receptor Potential Melastatin 8) は 6 回膜貫通型タンパクの四量体から成る非選択的カチオンチャネルであり、25~28 °C 以下の冷刺激やメントール等の化学物質でも活性化されて冷涼感を引き起こす。近年、膀胱の粘膜上皮および求心性神経に発現している TRPM8 が、蓄尿に関わる重要な役割を担っていることが明らかとなり、泌尿器疾患の治療ターゲットとして注目されている。この背景のもと、申請者は副作用の少ない新規 OAB 治療薬の創製を目指し、以下のように TRPM8 拮抗薬の創薬研究を遂行した。

申請者はまず、Bayer 社より報告されている TRPM8 拮抗剤の化学構造を参考に、構造最適化対象化合物を探索した。既存の TRPM8 拮抗剤の問題点が、第一級アミン構造にあると考察し、その塩基性を低下させた α -フェニルグリシンアミド誘導体を分子設計し、Ugi 反応を用いて誘導体群を合成した。

次に、合成した α -フェニルグリシンアミド誘導体の TRPM8 拮抗活性を測定し、高い活性を有し、かつ代謝安定性に優れた化合物 (KPR-2579) を見出した。KPR-2579 は、ラットの等容性律動的膀胱収縮の頻度を 0.3 mg/kg の静脈内投与で 90%抑制し、その排尿機能に対する効果が確認された。また、TRPM8 拮抗剤の評価に広く用いられる icilin で誘発したラットの身震い (WDS: wet-dog shake) 行動も、10 mg/kg の経口投与で完全に抑制された。更に、既存の TRPM8 拮抗剤の問題点であったアドレナリン β 受容体およびムスカリン受容体に対する親和性は大幅に低下し、薬効用量における血圧の変化は確認されなかった。

KPR-2579 の安全性評価を更に進めた結果、グルタチオン (GSH) 付加代謝物の生成、CYP3A4 の誘導、高用量の経口投与による痙攣誘導という、3つの課題が明らかになった。これらの課題の解決を目的に、KPR-2579 の構造最適化を実施した。GSH が付加する機構を推定し、本代謝を回避するために当該部位の変換を行い、活性が向上し、かつ *in vitro* における GSH 付加体の生成も抑制された化合物を創出した。続いて、CYP3A4 誘導の低減のために、CYP3A4 の発現を制御する核内受容体である PXR との親和性の低減を目指した誘導体探索を行った。脂溶性の増大により PXR との親和性が向上するという知見に基づき、脂溶性の低減を目的にベンゾイル基のベンゼン環を複素環に変換した。脂溶性の低減は、薬物の中枢移行性の低減にもつながるため、高用量の経口投与による痙攣誘導の抑制にも効果があること

が期待できる。検討の結果、活性を保持したまま CYP3A4 誘導を抑制し、高用量の経口投与においても痙攣を誘発しない化合物を見出した。本化合物は、ラットを 4 °C の環境に置き惹起した頻尿を 3 mg/kg の経口投与で 4 時間にわたって抑制し、WDS 行動においても同用量で抑制することを確認した。

このように本研究では、副作用の少ない OAB 治療薬の開発を目的に、TRPM8 拮抗剤の開発を行い、新たに分子設計された α -フェニルグリシンアミド誘導体群の合成と活性評価により、高い TRPM8 阻害活性を有する KPR-2579 を見出した。さらに KPR-2579 の安全性に関する課題の解決を目的に、誘導体群の合成、並びに活性評価に関する研究を論理的に進め、新規 OAB 治療薬の候補として期待される化合物を見出している。以上、申請者の研究は、博士（薬学）の学位を授与するのに相応しいと判断する。

令和 3 年 6 月 19 日

主査 明治薬科大学 教授

山 中 正 道 印

副査 明治薬科大学 教授

高 取 和 彦 印

副査 明治薬科大学 教授

小 林 カ オ ル 印