

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	新規アルドステロン合成酵素阻害薬の同定および心不全モデルを用いた薬効評価
Title(English)	
著者(和文)	古藺 信二
Author(English)	Shinji Furuzono
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第10503号, 授与年月日:2017年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:田川 陽一,丸山 厚,近藤 科江,秦 猛志,林 宣宏
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10503号, Conferred date:2017/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

(博士課程)

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第		号	学位申請者氏名		古 蘭 信二	
論文審査 審 査 員		氏 名	職 名		氏 名	職 名	
	主査	田川 陽一	准教授	審査員	林 宣宏	准教授	
	審査員	丸山 厚	教授				
		近藤 科江	教授				
		秦 猛志	准教授				

論文審査の要旨（2000 字程度）

本論文は、「新規アルドステロン合成酵素阻害薬の同定および心不全モデルを用いた薬効評価」と題し、以下の4章から構成されている。

第1章「序論」では、本論文の背景及び目的を述べている。慢性心不全は全ての心疾患の終末的な病態であり、生命予後が極めて不良であることから、慢性心不全の治療は症状の緩和・生活の質の改善のみならず、生命予後の改善、とりわけ急死の抑制が目的とされている。2010年に慢性心不全治療ガイドラインが発表されたことにより慢性心不全のための薬物治療も確立されてきているが、一般的に心不全の5年生存率は50%で、重症心不全の3年生存率では50%を切っているのが実情であり、心不全患者数の増加は臨床上的問題のみならず、社会における医療費の増加という医療経済の観点からもさらなる生命予後の改善をもたらす心不全治療薬の開発が期待されている。また、心不全患者に対するミネラルコルチコイド受容体拮抗薬を用いた臨床試験の結果から、過剰なアルドステロシグナルを遮断することが、心不全の予後改善に効果的であることが示唆されており、アルドステロンは、単なる電解質調節ホルモンとしてではなく、心血管リスクホルモンとして広く認識されるようになったと述べている。すでに報告されているCYP11B2阻害薬には他のシトクロームP450への選択性が低いことと、齧歯類モデル動物を用いて薬効評価する際にヒトと齧歯類（マウス）との化合物の種差が大きいことが問題であったため、新規化合物を取得することの必要性が述べられている。以上を踏まえ、アルドステロン合成酵素阻害薬による直接的なアルドステロン産生抑制により心不全の延命作用がもたらされるかを検証することを目的としている。

第2章「CYP11B2阻害薬のスクリーニング」では、ハイスループットスクリーニングの実施からCompound 1の取得にいたるまでが述べられている。ヒトCYP11B2およびその電子伝達系共役因子を安定発現するHEK293A細胞に基質を添加してアルドステロン生成反応を進行させ、産生されたアルドステロン濃度をHTRF法で測定する系を構築している。さらにハイスループットスクリーニングにおける測定では、アルドステロン特異的抗体によるシンチレーション近接アッセイを採用し、独自の酵素活性測定系を構築し、第一三共株式会社の所有する低分子化合物ライブラリーの中からアルドステロン合成酵素阻害剤のスクリーニングを実施している。さらに、他の酵素に対する化合物の選択性があり、構造類似化合物における構造活性相関が取得できることを担保した上で、内在性酵素に対しても酵素阻害活性を有していることを確認し、最終的にマウス酵素に対する種差が少ない化合物としてCompound 2を見出している。それをもとに探索的な誘導体展開を実施し、CYP11B2に対して特異性が高く、さらにヒトおよびマウスとの種差ができる限り少ないピリミジン誘導体化合物のCompound 1を取得している。また、Compound 1は溶解性や膜透過性などの物性面からも良好な結果を示し、モデル動物を用いた高次評価へ進める価値のある化合物であることも述べられている。

第3章「心不全モデルマウスを用いたCompound 1の薬効評価」では、左心室に対して圧負荷を誘導し、心肥大を生じさせる横行大動脈狭窄(Transverse aortic constriction)マウス(TACマウス)を用いて、Compound 1の薬効評価およびその臨床応用への可能性について記述されている。TACマウスに対して0.06%のCompound 1を4週間混餌投与することで、血漿中アルドステロン濃度を有意に低下させ、肺うっ血改善作用を示し、有意に延命作用をもたらすことを明らかにしている。

第4章「総括および今後の展望」では、総括として本研究の結果をまとめるとともに今後の展望を述べている。

これを要するに、ヒトおよびマウスCYP11B2のいずれに対しても阻害活性を示し、マウスで経口投与により血漿中アルドステロン濃度を低下させうるピリミジン誘導体の新規阻害薬であるCompound 1を見出し、さらに、心不全モデルマウスを用いてCompound 1が延命作用をもたらすことを明らかにしたことは、創薬や医薬品工学において重要な知見となり、工学上貢献することが大きい。よって本論文は、博士（工学）の学位論文として十分に価値があるものと認められる。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。