

近年、うつ病に代表されるストレス疾患の罹患率が上昇傾向にあり、社会全体の大きな問題となっている。うつ病治療の第一選択薬としては、SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors) が広く用いられているが、服薬を始めてから効果が現れるまで時間がかかること、ならびに長期間投与による性機能障害や体重増加といった副作用報告もあり、うつ病に対する薬物治療のアンメット・メディカルニーズは高いと言える。こういった背景を踏まえ、申請者は、うつ病に代表されるストレス疾患に対する薬物治療の新たな可能性として、CRF₁受容体拮抗剤 (CRF: corticotropin-releasing-factor) に着目した。代表的な CRF₁ 受容体拮抗剤である R121919 (1) がフェーズII臨床試験において抗不安作用および抗うつ作用が確認されたことより CRF₁受容体拮抗剤がストレス疾患に対する魅力的なターゲットとして考えられている。しかし、これまで数多くの研究機関から報告されている CRF₁受容体拮抗剤は共通する狭い構造的な特徴に制限され、新規 CRF₁受容体拮抗剤の開発研究は閉塞感に苛まれている。そこで申請者は、構造的多様性に富む新たな CRF₁受容体拮抗剤の創出を目指し、研究を行った。

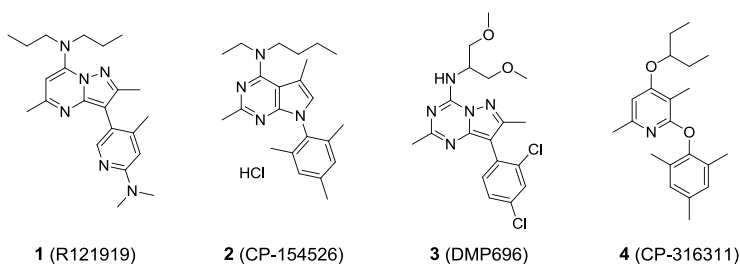


図1 代表的な CRF₁ 受容体拮抗剤

まず申請者は、既存の CRF₁ 受容体拮抗剤 1-4 の構造的類似性に着目し、活性発現に必須なファーマコフォアを抽出、規定した (図2)。その結果、図1に示した4化合物は、図3 (左) に示すような共通のコンセプトに基づく分子設計により4つのファーマコフォアを満たしていること

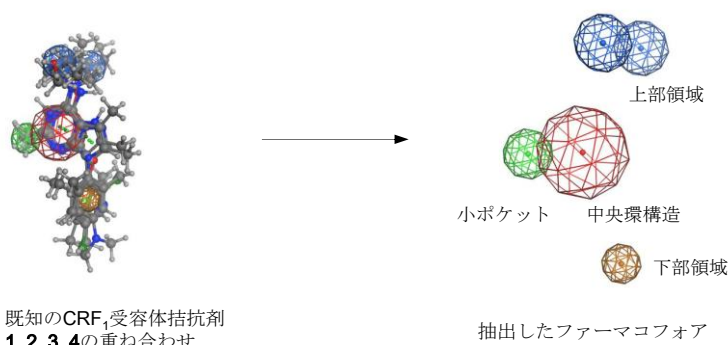


図2 ファーマコフォア解析

が明確に示された。構造的多様性に富む新規 CRF₁ 受容体拮抗剤創出のためには、この既存のコンセプトと異なる様式で4つのファーマコフォアを占有する化合物をデザインする必要があると申請者は考えた。

種々の化合物デザインを行った結果、2種類の新規デザイン (リンカータイプと直結タイプ) を着想した (図3、右)。

これらは、中央の環構造とし

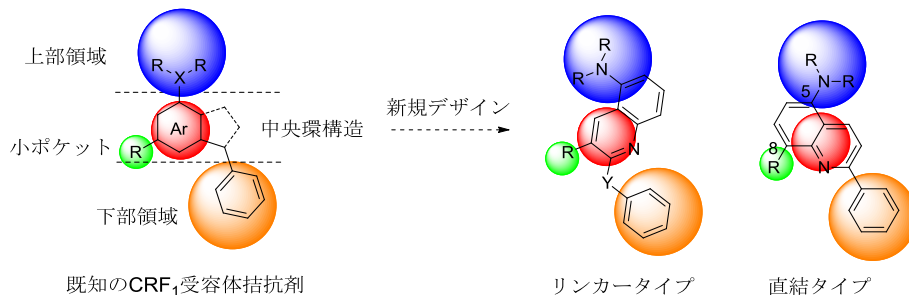


図3 新規化合物デザイン

ては同一のキノリン環を有しているが、側鎖の置換パターンを変化させることで全く異なる様式でファーマコフォアを満たすことがシミュレーション結果から示唆された(図4)。それぞれの化合物系統の各置換位置における構造活性相関研究を行った結果、 $IC_{50} < 100$ nMの *in vitro* 活性を示す強力な CRF_1 受容体拮抗剤の創出に至った。中でも、直結タイプの化合物 **36c** は、*in vivo* 試験である CRF 誘発排便亢進モデル(下痢型過敏性腸症候群の動物モデル)において薬効が確認されたことより、更なる最適化研究を行った。その際、将来的な経口剤としての資質を考慮すると問題となる中性条件下(pH = 7.4)での低溶解性の解決に主眼を

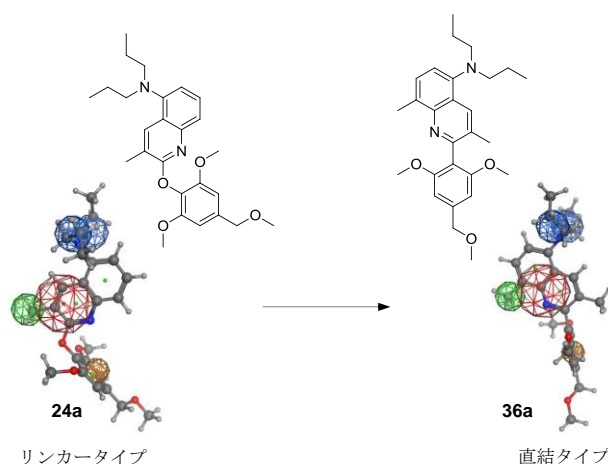


図4 シミュレーション結果

置いた。その結果、 C_8 位における置換基変換においてメトキシ基を導入することで大幅な溶解度改善に繋がることを発見した(図5)。構造-活性-溶解度相関研究の結果、このメトキシ基による溶解度改善は、 $ClogP$ ならびに pKa では説明できなかったが、静電ポテンシャルマップの計算からメトキシ基を導入することにより、非常に電子密度の

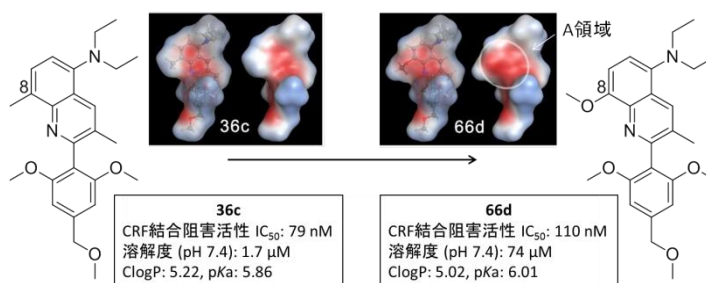


図5 メトキシの効用

高い領域(A領域)が出現し、このA領域が水分子との親和性を高め溶解性改善に繋がったことが示唆された。事実、A領域の電子密度を低下させる電子吸引力置換基を導入することで軒並み溶解度が悪化する傾向を掴むことができ、最終的に化合物 **66d** を見出すことができた。本化合物は、強力な *in vitro* 活性を保持したまま、大幅な溶解度の改善を果たした化合物であり、種々の *in vivo* 試験(CRF 誘発 $ACTH$ 産生抑制試験ならびに明暗試験)において、臨床試験で薬効が確認された **R121919 (1)** と同程度の *in vivo* 活性を示した。本化合物は、リード化合物としての資質を有しており、更なる最適化研究が期待される。

申請者は、既存のものとは異なる構造的特徴を有するリンカータイプと直結タイプの2種類の新規 CRF_1 受容体拮抗剤の創出に成功した。さらに、直結タイプの展開からリード化合物 **66d** に代表される新規化合物群の医薬品候補としての可能性を示したことは、 CRF_1 受容体拮抗剤開発研究、ならびにストレス疾患治療剤開発研究の促進に寄与するものと考えられ、薬学研究に寄与するところ大である。これらの成果は博士(薬学)の学位にふさわしいものと判定した。