

SHRと創薬研究

武田薬品工業株式会社 医薬研究本部 井村良視

アンジオテンシン II (AII) 受容体拮抗薬 (ARB) は、高血圧治療薬および高血圧に伴う臓器障害の進展防止薬として優れた効果を示し、高血圧治療の第一選択薬に挙げられている。多くの ARB が上市された研究開発の歴史を振り返ってみると、最も成功した創薬研究の一つであり、当社の西川、古川らによって発見された世界初の ARB からその歴史が始まった¹⁾。世界初の ARB の発見からプロプレスの創製までの経緯を記した論文は複数公表されているが^{2,3)}、ARB 発見のきっかけとなった一つの薬理試験については余り知られていない。本稿では、その薬理試験を中心に ARB 発見の経緯を紹介する。

SD ラットを用いた利尿剤のスクリーニング

1970 年代の高血圧治療薬はサイアザイド系利尿薬が主流であったが、水よりも Na の排泄が強いこと、K 喪失があること等の問題があったため、西川らはこれらの問題を回避した利尿降圧剤の研究に取り組んでいた。薬効の評価方法としては、合成された化合物を SD ラットに 25 mL/kg の生理食塩水とともに経口投与し、5 時間尿を採取してその尿量とナトリウム濃度を測定するというものであった。その過程で ARB の化学構造の基本骨格 (ベンジルイミダゾール酢酸) となる CV-2198 が見出された⁴⁾。CV-2198 は経口投与 10mg/kg 以上の用量で有意な利尿作用を示し、新規利尿降圧剤として興味のある化合物であった。

SHR を用いた降圧作用の特徴付け研究

利尿作用のスクリーニングで見出された化合物は、次のステップとして血圧低下作用を検討し、既存の利尿降圧剤との違い、いわゆる差別化点を明らかにする必要があった。そこで、SHR を用いて CV-2198 の血圧低下作用を検討した。通常食 (0.3% ナトリウム含有) で飼育した 13 週齢の雄性 SHR (収縮期血圧 180-200mmHg) に CV-2198 を 1 日 1 回 3 週間にわたって経口投与してその血圧低下作用を調べたところ、30mg/kg で約 10mmHg の血圧低下を認めた。薬理作用をより明確に検出するために、血圧調節に重要と考えられているレニン・アンジオテンシン系を活性化させるための処置を SHR に施した。すなわち、フロセマイドを投与し、その後 1 週間にわたって減塩食 (0.03% ナトリウム含有) 飼育したところ、血中レニン活性は通常食で飼育した SHR に比べて約 3 倍上昇していた。この SHR に CV-2198 を投与したところ、30mg/kg 投与群では投与 2 時間後から利尿作用を示すとともに血圧が低下した。用量を 3 mg/kg に下げると利尿作用は消失するものの、有意な血圧下降作用が依然認められた (図-1)。一方、ハイドロクロロサイアザイド (HCTZ) は、利尿作用を示したが、投与 2 時間後では明確な血圧低下作用は認められなかった (図-1)。以上の成績は、CV-2198 の血圧低下作用が利尿作用以外の作用機序に基づく可能性を強く示唆するものであった⁴⁾。

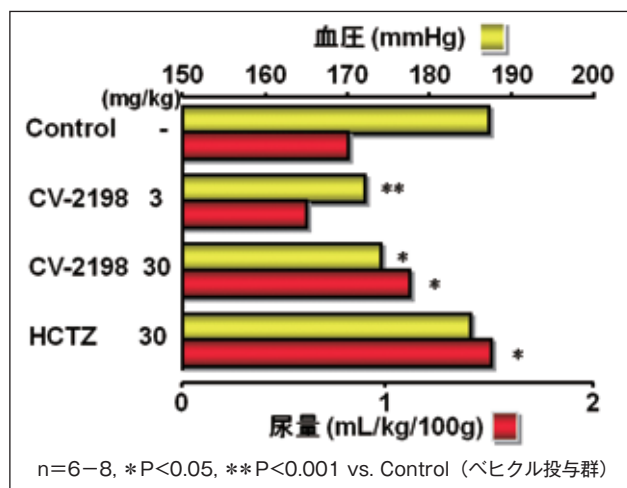


図-1 CV-2198の利尿作用と降圧作用の乖離
—減塩食飼育SHRにおける実験—

CV-2198 の作用機序の解明とその後

このような結果が得られた場合、我々研究者が取るべき手段は in vitro の単純な試験系で作用機序の解明を試みることである。血圧は大きく分けて血液量と血管の収縮性によって調節されており、利尿剤は血液量を減少させることによって血圧を低下させる。CV-2198 は利尿作用を有するが、利尿作用で説明できない降圧作用を有しており、その作用点として血管に注目した。マグヌス管内に血管を吊るし、血管作動性物質 (生理的な血管収縮物質) を添加すると血管収縮が認められる。そこに化合物を入れておくと、その化合物がど

の物質による収縮を抑制するかを判定できる。レニン・アンジオテンシン系の産物である AII、交感神経の活性化により放出されるノルエピネフリン、各種の刺激によって産生されるプロスタグランジン F2a などが血管作動性物質として知られている。そこで、ウサギの大動脈血管標本を用いて、これらの血管作動性物質で誘発される収縮に対する CV-2198 の作用を検討した。その結果、CV-2198 は AII による血管収縮を特異的に抑制し、ノルエピネフリンなど他の血管作動性物質による収縮を抑制しなかった (図-2)⁴⁾。世界に先駆けて、ARB を発見した瞬間であった。この発見をきっかけとして、古川らは、

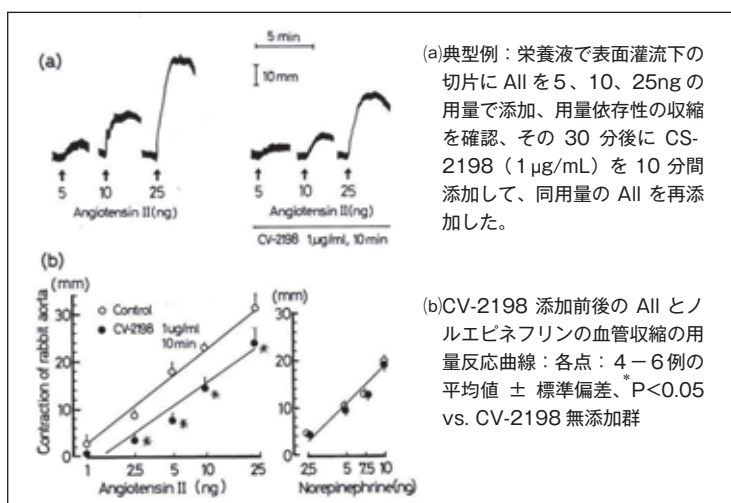


図-2 ウサギ大動脈切片のAIIによる収縮反応に対するCV-2198の抑制作用

CV-2198 を含む一連のベンジルイミダゾール酢酸系化合物を合成し、当時最も作用が強力であった CV-2973 を臨床試験まで進めたが有効性が認められず 1982 年に開発を中止した。その後、古川らが出願した特許を基に Du Pont 社がロサルタンを合成し、ARB の激しい開発競争が世界的に始まった。現在では、本邦だけでもロサルタン、カンデサルタンシレキセチル、バルサルタン、テルミサルタン、オルメサルタンメドキシミルの 5 品目が発売されており、高血圧およびその合併症治療に大きく貢献している¹⁾。重要な発見には、幸運が付き物である。もし、ARB の基本骨格であるベンジルイミダゾール酢酸を有する CV-2198 が利尿作用を有していなかったら、その時点で CV-2198 の研究は中止になっていた。もし、SHR のような素晴らしい高血圧モデル動物が存在せず他の病態モデルで評価していたら、CV-2198 の利尿作用と血圧低下作用の乖離を見出し得ただろうか。このような幸運に加え、西川、古川らの地道な努力によって CV-2198 が ARB であることが発見された。現在、世界では 8 種類の ARB が開発され、医療に貢献している。西川、古川らの発見がなければ、ロサルタンやそれ以降の ARB の創製は達成されていなかったかも知れない。そして、ARB 発見のきっかけとなった薬理試験で使用されたのが SHR であった。

おわりに

CV-2198 が利尿作用を有することを見出した後、次に取るべき行動は病態モデル動物を用いて血圧低下作用を調べることであった。一般にはどのようなモデル動物を使用するかで悩むところであるが、高血圧を研究対象とする場合は文句なしに SHR であった。SHR を用いた一連の研究から、CV-2198 は利尿作用とは乖離した血圧低下作用を有することが判明し、その後の ARB の発見に繋がった。創薬研究の成否は、優れた疾患モデル動物の有無に依存する部分が多い。動物で薬効が認められてもヒトで有効とは限らず、出来るだけヒトの病態に近いモデル動物の作成が要求される。その意味で、降圧剤の研究開発は SHR の恩恵を最大限に受けている。今回は、ARB 発見のきっかけとなった SHR の成績を紹介したが、プロプレスを始め⁵⁾、他の降圧剤の薬効試験においても SHR のデータが決め手となっている。利尿剤、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、ARB などの優れた薬剤は、全て SHR での評価を通して開発されてきたと言っても過言ではない。SHR は高血圧およびその合併症の研究だけでなく、新薬の創製においても多大な貢献を果たしてきたことを最後に付け加えておきたい。

参考文献

- 1) Furukawa Y, et al. 1982, US Patent 4340598/4355040
- 2) 西川浩平他 日本臨床特別号 (CASE-J) 2009, 66:16
- 3) 仲彦彦他 薬学雑誌、2000、120:12616
- 4) Nishikawa K, et al. 1991, J Takeda Res Lab 50:75
- 5) Inada Y, et al. 1994, J Pharmacol Exp Ther 268:1540