

図4 酸素センサーの役割

えるために、筆者らはユニークな ARB 誘導体 (R147176) を開発した<sup>28)</sup>。

これまでの AGE 阻害薬は、前駆物質であるカルボニル化合物を捕捉するタイプ (アミノグアニジンに代表される) が主流であったが、全身中のカルボニルをすべて捕捉するために必要な薬剤の量が増え、それによる副作用のために臨床試験は断念されていた。筆者らは、効率よくカルボニル化合物の形成を阻害するような薬剤を構想し、ARB 骨格 (ビフェニルテトラゾール) に着目した。これまで製薬企業での ARB 開発は、当初のロサルタンから最新のオルメサルタンまで、強いアンジオテンシン受容体タイプ 1 結合能 (AT<sub>1</sub> affinity) を指標に探索が進んできた。筆者らは、逆に AT<sub>1</sub> affinity は低くても、強い AGE 阻害作用を有するような薬剤の探索を試み、ARB 誘導体として R147176 を開発した。R147176 は臨床で使用されている ARB 群と類似した構造を有するが、AT<sub>1</sub> affinity はきわめて弱い (オルメサ

ルトンの 1/7000)。一方、この化合物の AGE 阻害作用は、既存の ARB を凌ぐ。この化合物を SHR/NDmcr-cp あるいは Zucker diabetic Fatty (ZDF) ラットに投与したところ、血圧降下は示さないが、糸球体硬化と蛋白尿の抑制作用が認められ<sup>28)</sup>、「降圧を越えた ARB の腎保護作用 (pleiotropic effects)」が証明できた。R147176、あるいは同時に開発された AGE 阻害薬である TM2002<sup>29, 30)</sup> は、腎障害モデルのみならず脳血管障害モデルでも有用性が確認できた。ARB が腎保護作用のみならず脳・心保護作用も併せ持つことを考えると興味深い。

### PAI-1 阻害薬

糸球体細胞外マトリックス (ECM) の産生と分解のバランスは制御されており、産生が代謝を上回ると、マトリックス蓄積、さらには糸球体硬化につながる。PAI-1 も興味深いターゲットであり、これはプラスミンを活性化する

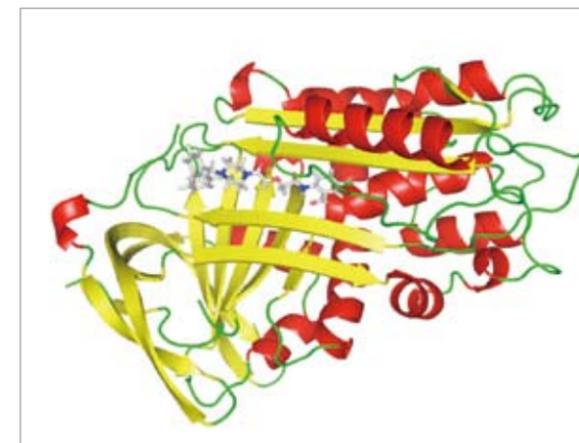


図5 PAI-1 阻害薬

組織プラスミノゲン活性化因子 (tissue plasminogen activator; tPA) およびウロキナーゼ様プラスミノゲン活性化因子 (urokinase-like plasminogen activator; uPA) の主要な阻害酵素で、セルピン (セリンプロテアーゼ阻害因子の 1 群) に属する。PAI-1 は血栓の形成や溶解に重要であるのみならず、ECM の分解にも重要な役割を果たしていることがわかってきた。

腎障害における PAI-1 の病態生理学的意義に関しての知見は集積しつつある。たとえば、PAI-1 欠損マウスの片側尿管結紮モデルでは、腎臓の線維化の軽減が報告されている<sup>31)</sup>。また、抗糸球体基底膜腎炎においても、PAI-1 の欠損は半月体形成の減少とコラーゲン蓄積の軽減を伴うことが示された<sup>32)</sup>。一連の研究から、PAI-1 を阻害し、プラスミン活性を増加させることは、ECM 分解を促進し、組織の線維化を抑制する可能性を示唆している。実際、正常な腎臓では PAI-1 は検出できず、糸球体硬化モデル動物や多くのヒト糸球体腎炎において PAI-1 の発現が亢進している。興味深いことに、腎炎の進展に重要とされている TGF- $\beta$  やアンジオテンシン II は、PAI-1 の発現を亢進する。Noble NA, Border WA らは、PAI-1 拮抗薬として不活性な変異 PAI-1 蛋白を Thy-1 腎炎に投与すると、ECM 分解が亢進する事実を報告し<sup>33)</sup>、PAI-1 阻害の腎臓病治療への可能性を提唱している。ただし、変異 PAI-1 蛋白は治療には使用できないため、PAI-1 を阻害する低分子化合物の登場が期待されている。

そこで筆者らは、PAI-1 の蛋白立体構造をもとに、

PAI-1 活性中心に結合して PAI-1 活性を阻害するような競合化合物の探索を *in silico* で試みた (structure based drug design, 図 5)。その結果、いくつかの化合物が取得できた<sup>34)</sup>。これら化合物の投与により、ラットにおいて抗血栓作用が証明され、またプレオマイシン投与に伴う肺の線維化も抑制できた<sup>34)</sup>。この化合物を Thy-1 腎炎に投与した結果、蛋白尿の減少とメサンギウム基質の明らかな減少が確認された。

これまで複数の国内外の製薬企業が PAI-1 阻害薬の開発を目指したが、筆者ら以外で PAI-1 阻害薬を取得できているのは、ランダムスクリーニングで成功した Wyeth 社のみである。筆者らの化合物は、Wyeth 社の構造とはまったく異なっている。また、筆者らはこれらヒット化合物の構造をもとに約 400 化合物の新規誘導体を合成して構造最適化を経た結果、さらに有望な化合物を見いだした。すでにカニクイザルでの評価を終了し、前臨床試験段階に至っている。PAI-1 阻害薬は、腎臓病のみならず動脈硬化など、他の脳・心における血管病変治療薬としても有望である<sup>35)</sup>。

### おわりに

脳心腎における血管病変や老化の治療薬として、これまでの古典的な治療法 (降圧、血糖改善薬、インスリン抵抗性改善薬、高脂血症改善薬、肥満改善) に加えて、酸化ストレス、慢性虚血、AGEs 修飾など併存する biochemical な異常を効率よく是正するユニークな薬剤の開発が待たれる。