

論文の内容の要旨

論文題目 含ケイ素誘導体の構造的特徴に着目した創薬化学への応用

氏名 梶田 大資

【序論】

ケイ素は炭素と同じ周期表の 14 族に属することから、創薬化学においてケイ素を炭素の代替元素として利用することが試みられている。炭素をケイ素に置換する効果として、分子サイズ・結合角の変化、脂溶性の向上、電気陰性度の違い（電荷の偏り）により、活性、選択性、体内動態等の変化・改善が期待される。また、ケイ素に置換することで化合物の特許上の新規性が得られる可能性もある。

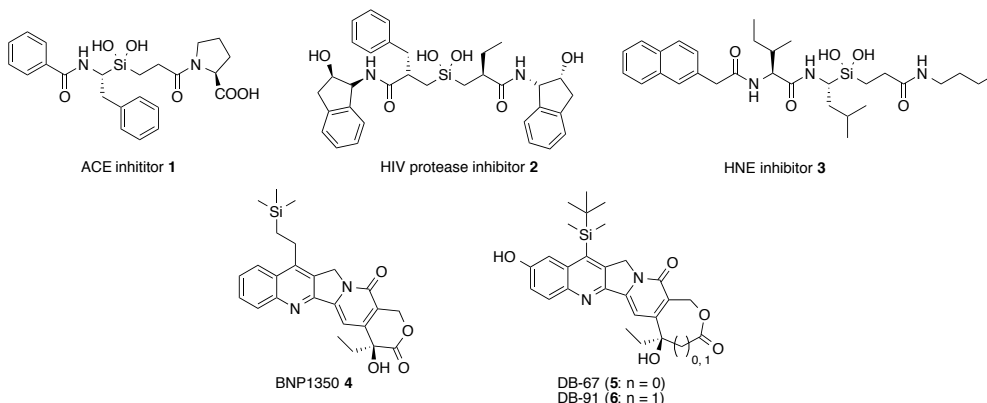
ケイ素のこれまでの創薬化学への応用例は先行例がある。これまでのケイ素含有医薬において、ケイ素が担う機能は概ね以下の 2 種である。

①遷移状態アナログ (Transition State Analog; TSA) 型阻害剤

ケイ素は炭素と類似の性質を有する一方で、炭素では不安定なジェミナルのジオール、トリオール構造をとることができる。このような構造的特徴を活かした、遷移状態アナログ型阻害剤が開発されている。シランジオールの応用例として、アンジオテンシン変換酵素阻害剤 **1**、HIV プロテアーゼ阻害剤 **2**、HNE (human neutrophil elastase) 阻害剤 **3** 等が知られている。これらはいずれもシランジオール部分がプロテアーゼによる加水分解の遷移状態をミミックしている。

②脂溶性向上による活性の向上

ケイ素官能基は対応する炭素官能基と比較して脂溶性が高く、例えば *tert*-ブチル基をトリメチルシリル基に置換することで化合物全体の脂溶性を向上させることができる。このような四級ケイ素を利用した例として、トポイソメラーゼ阻害剤 BNP1350 (**4**) や、*tert*-ブチルジメチルシリル基を導入した DB 系の化合物 (**5**, **6**) が知られている。これらはシリル官能基の導入により代謝安定性が向上し、毒性も軽減された。BNP1350 については現在臨床試験の段階にある。



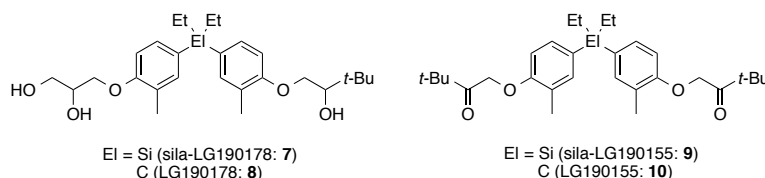
【本論】

私は、当研究室の前任者とともに、ケイ素導入による構造的特徴の利用を主眼としたケイ素含有生理活性物質の創製研究を遂行した。

① 生理活性ステロイド代替骨格としてのジフェニル X (Ph-X-Ph) 骨格

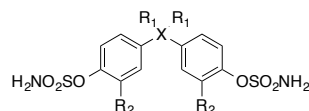
これまで当研究室では、ステロイド骨格の代替骨格としてジフェニルメタン骨格を応用した構造展開研究を遂行してきた。その過程で、中心元素の炭素をケイ素に置き換えることで芳香環同士の距離を変化させることができることに着目し、これを応用し、以下のような化合物の活性スイッチを報告した。

ビスフェノール誘導体である LG190178 (**8**) はビタミン D 受容体 (VDR) のアゴニストとして見出された化合物であるが、アンドロゲン受容体 (AR) に対するアンタゴニスト活性も有することを見出した。この化合物の中心炭素をケイ素に置換した化合物 sila-LG190178 (**7**) は **8** と比較して VDR に対する活性が減弱し、AR に対する活性が向上した。このような選択性の変化は、LG190155 (**10**) においてより顕著に確認されている。



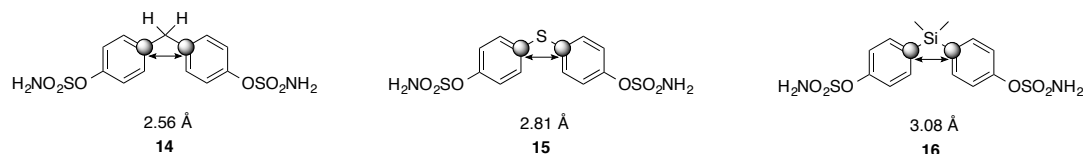
Compound	Et	VDR PC ₅₀	AR IC ₅₀	Selectivity (VDR-PC ₅₀ /AR-IC ₅₀)
7	Si	0.92 μ M	6.8 μ M	0.14
8	C	0.14 μ M	>>10 μ M	<0.014
9	Si	>30 μ M	6.2 μ M	>4.8
10	C	4.6 μ M	>10 μ M	<0.46

次いでジフェニルシラン骨格を利用した例として、私はステロイドスルファターゼ (STS) 阻害剤の創製に着手した。ビスフェノール型 STS 阻害剤の報告例がすでにあったが、代謝物がエストロゲン状態 (ER) α アゴニスト活性を有することから乳がん治療薬としては問題があった。そこで、本研究ではケイ素を用いた構造展開を行い、STS を阻害した後、ER α アンタゴニストとして機能するジフェニルシラン誘導体 (**13**) 等を見出した。



Compound	X	R ₁	R ₂	STS阻害活性IC ₅₀ (μ M)	ERIに対する代謝物の活性
11	C	H	H	1.02	agonist
12	S	-	H	0.09	agonist
13	Si	Et	Me	0.17	antagonist (ER α : IC ₅₀ = 30 nM)

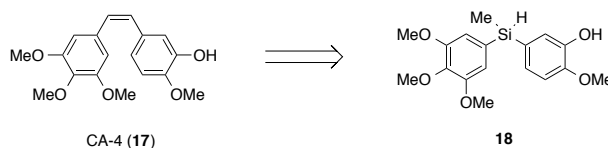
本研究で所望の活性を得られた理由の1つとして、以下のような芳香環同士の距離の違いが考えられる。



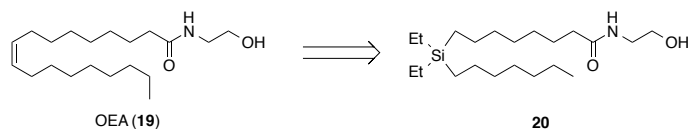
また、標的分子は不明だが、一連のジフェニルメタン誘導体に抗ウイルス活性をもたせることに成功した。その芳香環同士の距離と抗ウイルス活性に相関があり、芳香環同士の距離が広げられたジフェニルシラン誘導体により強い活性をもたせることに成功している。このように、ジフェニルシラン構造は単にステロイド代替骨格となるのみでなく、ケイ素の原子半径の大きさに着目することで新たな利用法を開拓することができると考えられる。そこで次に、シススチルベンの代替構造としてジフェニルシランを応用する研究に着手した。

② 炭素-炭素シス二重結合の代替構造としてのケイ素原子の提案

チューブリン重合阻害剤として知られるコンブレタスタチン A-4 (CA-4) はシススチルベン誘導体であり、シスオレフィンの異性化による不安定性が問題となっている。本研究ではシスオレフィンをケイ素リンカーに置換することにより、安定性の改善と、生理活性 (抗腫瘍活性)の維持を達成した。



上記スチルベン化合物での結果を受け、長鎖脂肪酸中のシスオレフィンをケイ素リンカーで置換した際の生理活性の変化を、内因性の脂肪酸アミドである OEA を用いて検討した。ペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体 (PPAR) α アゴニストとしても知られる *oleoylethanolamide* (OEA) は構造中にシスオレフィンを有する。OEA のシスオレフィンをケイ素リンカーで置換した際の生理活性の変化を、PPAR $\alpha/\delta/\gamma$ に対する転写活性を指標として評価した。その結果、ケイ素リンカーへの置換と炭素鎖長の最適化により PPAR α アゴニスト OEA から PPAR δ アゴニスト **20** の創製に成功した。



【まとめ】

本研究ではケイ素の構造的特徴を利用し、STS、チューブリン、PPAR をターゲットとした有用な化合物を見出すことに成功した。炭素や、シスオレフィンをケイ素に置換することで生理活性の変化や安定性の改善を達成することができた。本研究の成果はケイ素医薬の発展に大きく貢献したと考えている。