

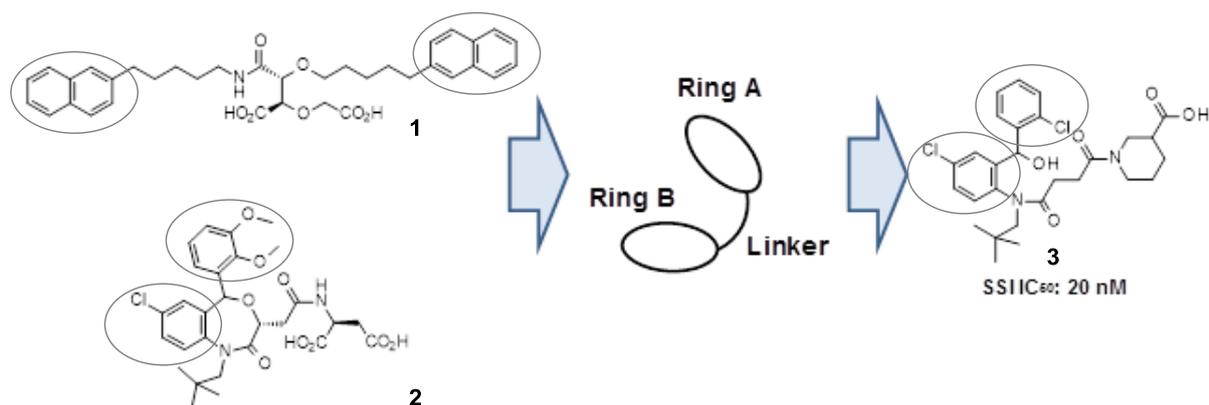
審査の結果の要旨

氏名 市川 正則

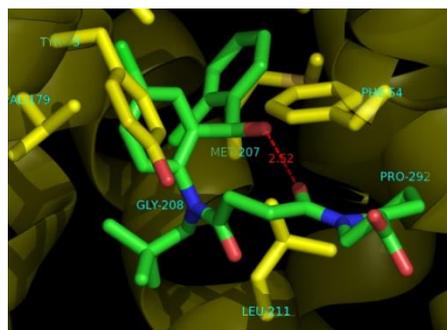
市川は、「スクアレン合成酵素阻害剤の合成研究」というタイトルで、抗コレステロール血症薬リードの創出に関する研究を行った。

高コレステロール血症の治療には、コレステロール生合成経路の律速段階である 3-HMG-CoA からメバロン酸への変換を促進する HMG-CoA 還元酵素の阻害剤であるスタチン類が、現在、主に処方されている。しかしスタチンは稀に筋肉痛や横紋筋融解症などの副作用を引き起こすこともあり、必ずしもすべての患者に十分な脂質改善が行えているとは限らない。スタチンの副作用は、生体の恒常性維持に必須な非ステロイド産物の合成までスタチンが抑制してしまうことが原因であると考えられている。市川は、コレステロール生合成経路のより下流の位置において、ファルネシルピロリン酸からスクワレンへの変換を促進するスクアレン合成酵素を阻害する事でより安全な脂質低下薬を得られると考え、新規阻害剤の創製研究に取り組んだ。

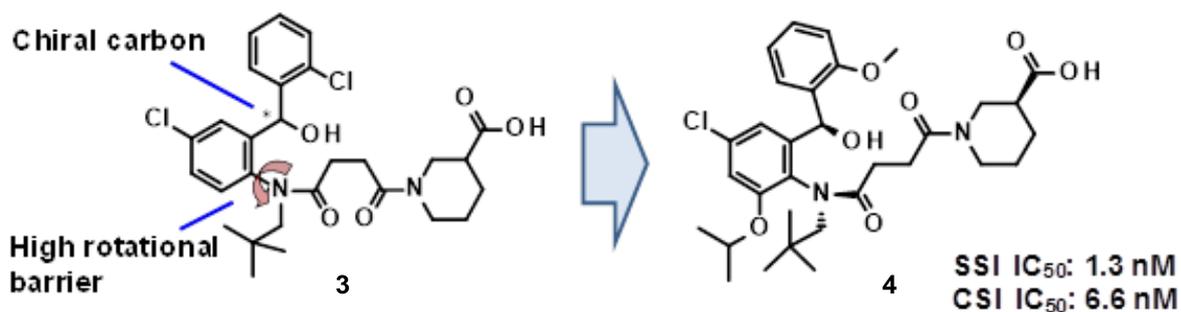
市川らの研究グループは以前に、非常に強いスクアレン合成酵素阻害活性を有する化合物 **1** を報告している。しかしこの化合物は、非常に高い蛋白結合率を有しており、現実的な投与量において十分な薬効を示すことが出来なかった。そこで、より脂溶性の低い分子構造の獲得を目指し、新たな母核のデザインを行った。既報阻害剤 **1** および武田特許化合物 **2** とスクアレン合成酵素との複合体 X 線結晶構造解析の結果を基に、**1** が中央部で折れ曲がった立体構造をとり、両阻害剤の二つの芳香環が互いに非常に良く重なり合うことに着目し、二つの芳香環をアルキル鎖で短く繋いだアミノベンズヒドロール誘導体を設計・合成した。検討の結果、側鎖の末端構造等を変換する事により、比較的強いスクアレン合成酵素阻害 (SSI) 活性を有する誘導体 **3** の合成に成功した。



この活性異性体は酵素結合部位内において、ベンズヒドロロール部分の水酸基と側鎖末端側のアミドカルボニル基との間で分子内水素結合を形成し、11員環構造を形成してスクワレン合成酵素を阻害していることが明らかとなった。



リード化合物 **3** は、芳香環炭素原子とアニリド窒素原子の間の C-N 結合の回転異性体 (アトロプ異性体) 混合物であり、溶液状態で容易に異性化してしまうことが問題であった。そこで、アトロプ異性化の回避を目指し、化合物の構造最適化をおこなった。その結果、C-N 結合近傍のアニリド窒素原子オルト位に立体的に大きなイソプロポキシ基を導入することにより回転障害を高めれば、アトロプ異性の固定化および分離が可能であることを見出した。両アトロプ異性体を分離して、それらの酵素阻害活性を各々評価したところ、主生成物として得られる異性体 **4** が強い活性を有することが分かった。化合物 **4** は、nM オーダーの IC₅₀ 値でスクワレン合成酵素を阻害し、またラット肝細胞で nM オーダーの IC₅₀ 値で極めて強いコレステロール合成阻害 (CSI) 活性を示した。更に **4** は、複数種の *in vivo* モデルでの経口連投試験において明確な血中脂質低下作用を示した。



本研究を通じて市川は、新規なベンズヒドロロール誘導体を合成展開し、極めて有望なスクワレン合成酵素阻害薬リードを見出した。特に、分子各部の構造変換による通常の医薬化学的知見だけでなく、中心不斉と軸不斉の2つの不斉要因の分子立体構造に対する影響を論理的かつ詳細に検討して構造変換を進めた点が特徴である。

以上の業績は、創薬分野の進展に有意に貢献するものと評価され、博士(薬学)の授与に値するものと判断した。