

[別紙 2]

審査の結果の要旨

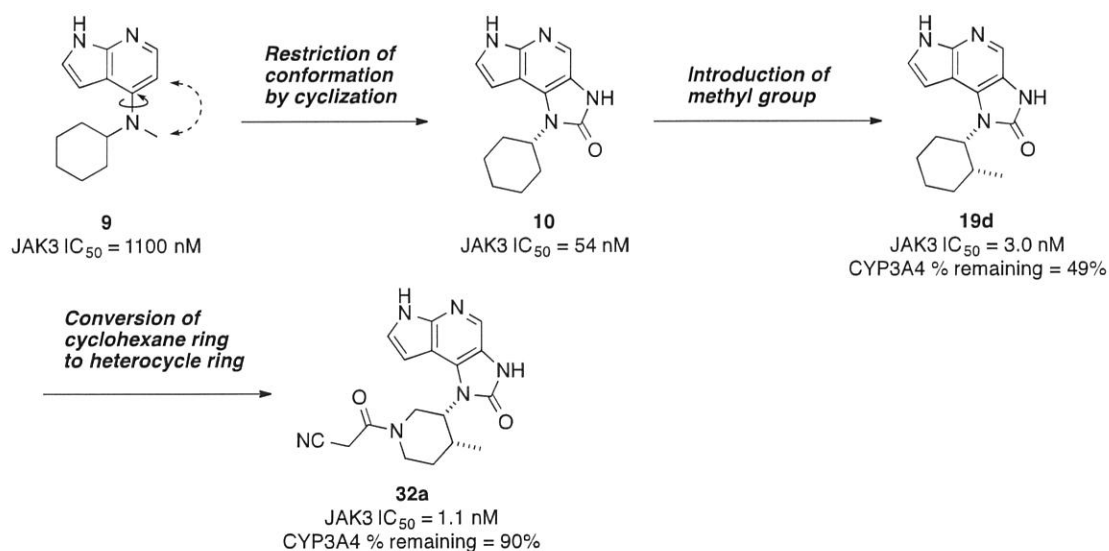
氏名 山岸 尋 亮

山岸尋亮は、「三環性 JAK 阻害剤の合成と構造活性相関に関する研究」のタイトルで、研究を展開した。以下に、その詳細を述べる。

臓器移植は、臓器が機能不全に陥った際に行われる最終的な治療である。現在の標準治療では、タクロリムスなどのカルシニューリン阻害剤 (CNI) とミコフェノール酸モフェチル (MMF) を併用している。しかしながら、CNI には腎障害や神経障害、MMF には消化管障害の副作用があり、それらの臨床での使用における問題となっている。そのため副作用が低減された新たな免疫調節剤が切望されている。

これらの状況を踏まえ山岸は、サイトカインのシグナル伝達において重要な役割を担う Janus Kinase (JAK) に注目した。すなわち、既存の JAK 阻害剤である tofacitinib の活性を上回る化合物を創出し、CNI や MMF と併用することで、薬剤の総投与量を下げ、副作用を低減する計画を立てた。

初期探索により見出したリード化合物であるピロロピリジン **9** は JAK3 に対し $IC_{50} = 1100$ nM と低活性であった。そこでまず山岸は、JAK3 阻害活性を向上させた化合物の取得を目指し、X 線共結晶の情報を用いた化合物の設計を行った。

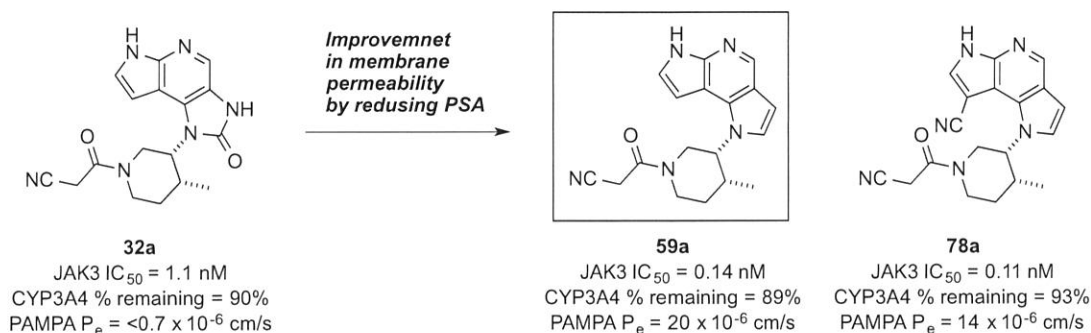


9 はピロロピリジン環とシクロヘキサン環の間に自由回転可能な結合を有しているため、JAK3 の ATP-binding site の疎水性領域とシクロヘキサン環をより効果的に相互作用させるためには、骨格を固定する必要があると予想した。そこで山岸は、三環性イミダゾピロロピリジノン骨格を有する **10** を設計した。**10** は $JAK3 IC_{50} = 54$ nM と阻害活性の向上を示した。さらに、シクロヘキサン環上へメチル基を導入した **19d** においては、 $JAK3 IC_{50} = 3.0$ nM と大幅に阻害活性が向上することを明らかにした。ドッキング解析を行うことで、この要因を、骨格の固定によりシクロヘキサン環が JAK3 の疎水性領域と効果的に相互作用が可能になったことに加え、メチル基が疎水性ポケットと適切に相互作用するようになったためと考察した。

次に山岸は、JAK 阻害剤の CNI や MMF などの薬剤との併用を想定し、CYP3A4 阻害試験を行った。その結果、**19d** は時間依存的阻害 (time dependent inhibition, TDI) を示すことが判明した。TDI は化合物それ自身の代謝物が CYP3A4 を不可逆的に阻害することが原因である。そこで、推定代謝

部位であるシクロヘキサン環の脂溶性を低下させ、TDIの回避を目指した。その結果、脂溶性を低下させるために、シクロヘキサン環をヘテロ環へと変換する検討を行い、高活性かつTDIを回避した**32a**を見出すことに成功した。

続いて山岸は、**32a**の薬物動態試験を行った。その結果、**32a**は低経口吸収性を示すことが判明した。この低経口吸収性の原因は膜透過性の低さにあると考え、極性表面積(polar surface area, PSA)の低減による膜透過性の改善を目指した。PSAは水素結合ドナー(HBD)と水素結合アクセプター(HBA)の総数と相関することが知られている。そこで、HBDとHBAを低減させる構造変換を行い、ジピロロピリジン**59a**が高活性かつ良好な膜透過性を有することを明らかにした。また、ジピロロピリジン骨格への置換基導入の検討を行い、同じく良好なプロファイルを示す**78a**の創出にも成功した。



山岸が見出した**59a**及び**78a**は薬物動態試験において大幅な経口吸収性の改善を示したことから、PSA低減を指向した化合物設計による膜透過性の改善が有効な手法であることを明らかにした。さらにラット心移植モデルにおいて、タクロリムス併用下、**59a**の経口投与を行ったところ、生着期間中央値(median survival time, MST)の延長を示すことを明らかにした。

本研究における活性を向上させる手法、経口吸収性を改善させる分子設計の手法は医薬品の創製において有用な知見といえる。よって、博士(薬科学)の学位を授与するに値すると認めた。