

〔別紙2〕

## 審査の結果の要旨

氏名 梶田 大資

炭素と同族元素であるケイ素は、創薬化学において炭素官能基の等価性構造としての応用が検討されてきた。炭素をケイ素に置換する効果として、結合長・結合角の変化、結合長増大に伴う脂溶性の向上、電気陰性度の違いにより、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。一方で、これまでの創薬化学におけるケイ素の応用例の多くにおいてケイ素が担う機能は、概ね以下の2種類に分類される。一つは遷移状態アナログ (Transition State Analog; TSA) 型阻害剤であり、ケイ素では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、ここに着目したジェミナルジオール遷移状態アナログ型の HIV プロテアーゼ阻害剤やアンジオテンシン変換酵素阻害剤などが開発されている。もう一つは脂溶性向上による活性および動態の向上であり、四級炭素原子をケイ素に置換することにより分子全体の脂溶性が上昇、標的タンパク質との疎水性相互作用の増大などを意図したもので、これまでにいくつかの臨床開発化合物が創製されている。このように、創薬化学におけるケイ素の応用研究は、いくつかの興味深い化合物の創製が行われているものの、現状では数少ない方向性に限られていると考えられる。梶田は、創薬化学におけるケイ素の有用性拡大を目的として、ケイ素官能基の構造的特徴の利用を主眼としたケイ素含有生物活性化合物の創製研究を遂行した。

### 1. ジフェニルメタンとジフェニルシランの構造的差異による活性スイッチ

マルチテンプレート手法を基盤とした先行研究において、ジフェニルメタン ( $\text{Ph-CR}_2\text{-Ph}$ ,  $\text{R}=\text{H}$ , alkyl, etc.) 骨格が生物活性ステロイド骨格の代替骨格として有効であることが見いだされ、種々のジフェニルメタン誘導体の構造活性相関研究が展開されてきた。梶田は、所属研究室の前任者とともに、ジフェニルメタン骨格の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が変化することに着目、対応するジフェニルメタンとジフェニルシランが以下のような化合物の活性スイッチを起こすことを見いだした。ジフェニルメタン誘導体である LG190178 はビタミン D 受容体 (VDR) のアゴニストとして見いだ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いだした。この化合物の中心炭素をケイ素に置換したジフェニルシラン誘導体 sila-LG190178 は、炭素誘導体 LG190178 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。梶田は、ジフェニルシランとジフェニルメタンの構造的な差異に起因する活性スイッチというユニークな手法をさらに展開させることを目的として、ステロ

イドスルファターゼ (STS) 阻害剤の創製を遂行した。STS はエストロゲン合成を担う酵素であり、ホルモン依存性乳がんの治療ターゲットとして注目されている。STS 阻害剤としては既にジフェニルメタン誘導体の報告例があったが、それらは酵素阻害反応後に生成する分解物がエストロゲン受容体 (ER)  $\alpha$  アゴニスト活性を有し乳がんの増殖を促進することから、乳がん治療薬としては問題があった。そこで梶田は、ER アゴニストから ER アンタゴニストへの活性スイッチを意図して、ジフェニルシランを基盤とした構造展開を行った。その結果、既存の STS 阻害剤と同等以上の活性で STS を阻害した後、その分解生成物が ER  $\alpha$  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の創製に成功した。本研究で創製した化合物は、ケイ素の医薬化学の可能性を大きく広げるのみでなく、多重薬理化合物としても非常に興味深い性質を持つものである。

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が抗ウイルス活性を有し、その芳香環同士の距離と抗ウイルス活性に相関があることを見いだした。そこで、芳香環同士の距離がより拡大されたジフェニルシラン誘導体を検討した結果、より強い活性を持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ジフェニルメタンと同等の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ことを示した。

## 2. 炭素-炭素シス二重結合の代替構造としてのケイ素官能基の提案

上記1の研究では、ジフェニルシランの芳香環間の距離に着目したが、ジフェニルシランの分子構造を計算すると、その芳香環間距離はシススチルベンに相当することが示唆された。そこで梶田は、シススチルベンの代替骨格としてのジフェニルシランの有効性を検討した。シススチルベン誘導体であるコンブレタスタチン A-4 (CA-4) はチューブリン重合阻害剤として知られるが、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。梶田は、CA-4 のシススチルベン骨格をジフェニルシランに展開した誘導体群を設計、合成し、その活性を評価した。その結果、CA-4 と同等の抗腫瘍活性を有し、かつ安定性が改善した化合物の創製に成功した。

上記スチルベン化合物での結果を受け、脂肪族シス二重結合においても同様の手法が有効であるかを検討した。自然界にはシス二重結合を有する多数の生物活性不飽和脂肪酸誘導体が存在するが、梶田は核内受容体ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (PPAR) リガンド活性を有するオレオイルエタノールアミド (OEA) に着目し、OEA が有するシス二重結合をシリル基に展開した化合物群を設計、合成し、その生物活性を評価した。その結果、合成したケイ素誘導体は、OEA とは PPAR のサブタイプに対する活性プロファイルが異なる特徴的な PPAR アゴニスト活性を示した。本結果は、シス二重結合のケイ素官能基への展開が、ユニークな生物活性化合物を創製する際の手法として有効なオプションであることを示している。

以上のように本論文では、含ケイ素生物活性化合物に関する知見の獲得及び有用性の検討を目的として研究を行い、ケイ素の物理化学的性質に着目した創薬及び構造最適化手法の提案を行った。ジフェニルシラン骨格を基盤とした研究では、炭素／ケイ素置換による活性スイッチというユニークな手法を見いだし、それを活用することで「STS 阻害活性」と「阻害反応の分解産物による ER アンタゴニスト活性」を有する二重阻害剤の創製に成功した。本成果は、骨格の中心元素を選択することで目的に合った分子を創製するという、創薬化学における元素化学の有効性・重要性を示すものと考えられる。シス二重結合のシリル基への構造展開研究では、不安定な炭素－炭素シス二重結合をケイ素官能基が代替可能であることを示したほか、本手法が特徴的な生物活性化合物を創製する際の有効なオプションであることを示した。これらの知見は、創薬化学におけるケイ素の応用可能性を拡大するとともに、今後のケイ素化学および医薬化学における元素化学の発展に大きく貢献するものである。

よって本論文は博士（薬科学）の学位請求論文として合格と認められる。