

論文の内容の要旨

論文題目 極性官能基としてのシラノール基の 新たな医薬的有用性の検討

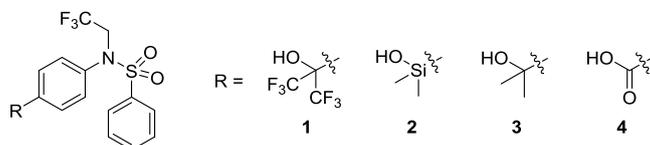
氏 名 外山 大純

【序論】 医薬候補化合物の構成要素として使われる元素の大多数は、炭素 (C)、水素 (H)、酸素 (O)、窒素 (N) であり、硫黄 (S) やリン (P)、ハロゲン (F, Cl, Br, I) 以外の元素を含む官能基はほとんど用いられない。炭素と同じ第 14 族元素であるケイ素 (Si) 官能基は、有機反応化学や材料化学の分野において多彩な応用が行われているが、創薬化学における有用性の検討は限定的なのが現状である。そのため、ケイ素官能基の特性を利用した新規生物活性化合物の創製は、創薬化学において利用可能なケミカルスペースを拡大するとともに、医薬候補化合物の構造展開の選択肢を増やし、医薬品開発の成功確率の向上に貢献できることが期待される。私は、ケイ素官能基の中でも特にシラノール基に着目し、その特性を利用した新規生物活性化合物の創製を行った。シラノールはアルコール (カルビノール) との代謝特性の違いを利用した分子設計や、シランジオールがプロテアーゼの遷移状態ミミックとして利用可能であることが提案されているが、それ以外の応用法については発展途上である。本研究では、既知生物活性物質である T0901317 と、Am80 (tamibarotene) の 2 つを題材に、創薬研究におけるシラノール基の新たな有用性を検討した。

【sila-T1317】 T0901317 (T1317 : **1**) は、核内受容体である LXR (liver X receptor) や FXR (farnesoid X receptor)、PXR (pregnane X receptor)、ROR γ (retinoic acid receptor-related orphan receptor γ) などの様々な受容体のリガンドとして作用する低分子化合物であり、T1317 をリードとして受容体選択的な化合物の創製が種々検討されている。既知の構造活性相関研究から、T1317 のヘキサフルオロヒドロキシプロピル基がこれらの受容体に対する活性に重要であることが示されており、構造展開上の制約となっている。ヘキサフルオロヒドロキシプロピル基が必須な原因として、パーフルオロ化による疎水性の増

大と、分極（酸性度）の増大が考えられる。私は、炭素／ケイ素の交換により疎水性が増大すること、またシラノール基がカルビノール基と比較して高い酸性度を有することに着目し、シラノール基がヘキサフルオロヒドロキシプロピル基の代替構造として機能する可能性、および、シラノール基とヘキサフルオロヒドロキシプロピル基の物性の違いから受容体選択性が変化する可能性を考え、T1317のシラノール類縁体（sila-T1317: **2**）を設計、合成し、その物性、および、生物活性を検討することとした。Table 1に、合成した化合物の物性、および、生物活性を示す（Table 1）。HPLCを用いた疎水性の測定により、シラノール**2**は**1**と比較すると小さいものの、対応するカルビノール**3**と比較すると、疎水性がlog*P*値にして0.5上昇することを明らかにした。また酸性度についても、chemsketchを用いたp*K*a値の算出より、**2**は**1**と比較すると小さいものの、対応するカルビノール**3**と比較して大きな酸性度を持つことが示唆された。生物活性についてはHEK293細胞を用いたレポータージーンアッセイにより評価した。その結果、T1317 (**1**)がLXR α/β 、FXR、PXRに対してアゴニスト活性、ROR γ に対してインバーサゴニスト活性を示したのに対して、**2**はPXRに対してアゴニスト活性、FXRに対してはパーシャルアゴニスト活性、またROR γ に対しては弱いインバーサゴニスト活性を示し、LXR α/β に対しては活性を示さなかった。**2**のPXRアゴニスト活性(EC_{50} = 0.88 μ M、最大活性 61%)は、既知PXRアゴニストであるリファンピシン (EC_{50} = 1.1 μ M、最大活性 75%)と同等の顕著なものであった。一方、カルビノール**3**、および、カルボン酸**4**はいずれの核内受容体にも有意な活性を示さなかった。ヘキサフルオロヒドロキシプロピル基のシラノール基への変換により化合物に選択性が生じたことは興味深く、T1317をリガンドとする各核内受容体は、リガンドに要求する疎水性度や酸性度が異なることが示唆された。以上の結果は、シラノール基は水酸基の構造展開の一つのオプションとして有効であり、標的受容体によりヘキサフルオロヒドロキシプロピル基の代替構造として機能する可能性を支持するものである。

Table 1. 左側芳香環の置換基を変換した T1317 類縁体の物性値と種々の核内受容体に対する活性



Compd.	Log $P_{o/w}$ ^a	Partial volume (PhXR ₂ OH) ^b	pK _a ^c	hPXR	hROR γ	hFXR	hLXR α		hLXR β	
				EC ₅₀ (μ M)	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)	IC ₅₀ ^d (μ M)	EC ₅₀ (μ M)	IC ₅₀ ^e (μ M)
1 (T1317)	5.38	170.3	7.50	0.27	3.0	3.4	0.40	-	0.23	-
2	4.23	154.4	12.5	0.88 (61%) ^f	43	11 (23%) ^g	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
3	3.70	141.3	14.6	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
4	-	-	-	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.

^a Determined by HPLC method. ^b Calculated by MOPAC software (methods: PM3 EF). ^c Estimated by ACD/Chemsketch software. ^d Compounds were treated with 0.30 μ M of T1317 (**1**). ^e Compounds were treated with 0.10 μ M of T1317 (**1**). ^f Percentage with respect to the response to 10 μ M of T1317 (**1**). ^g Percentage with respect to the response to 1.0 μ M of T1317 (**1**). N.A.: No significant activity.

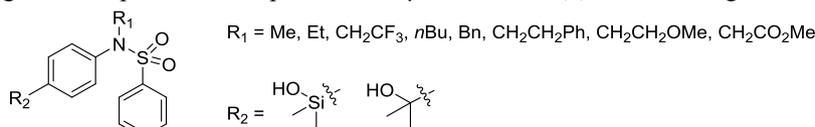


Figure 1. 窒素原子上の置換基を変換した T1317 類縁体

続いて、化合物 **2**、および、**3** のスルホンアミド窒素原子上の置換基を種々変換した誘導体を合成し、同様の活性評価を行った。その結果、LXR α/β 、FXR、ROR γ のいずれに対しても有意な活性を示さず、PXR のみに活性を示すシラノール誘導体の創製に成功した。PXR は薬物代謝酵素を誘導する核内受容体として知られているが、近年、骨の恒常性や、一部の腫瘍細胞の増殖制御にも関わることを示されている。PXR 選択的リガンドの創製は、PXR の医薬標的としての可能性の解明や創薬リード創製に貢献すると考えられる。

【sila-Am80】 Am80 は急性前骨髄球性白血病 (APL) の治療薬として臨床応用されている医薬品である。APL では遺伝子異常により RAR α (retinoic acid receptor α) の機能が抑えられており、その結果、細胞が正常に分化・成熟できず、がん化 (白血病細胞化) する。レチノイン酸 (ATRA : All-*trans* retinoic acid) や合成レチノイドである Am80 は、RAR α のアゴニストとして作用し RAR α を活性化することで、細胞の分化・成熟を促進させ、アポトーシスにより白血病細胞を死滅させる。多くの合成レチノイドの創製研究が行われてきたが、極性ファーマコフォアとしてのカルボキシル基は必須とされ、安息香酸部位を持たない合成レチノイドの報告例はほとんどない。本研究では、Am80 の誘導体を合成し、カルボキシル基の代替構造としてのシラノール基の有用性を検討するこ

ととした。Am80 (**5**) のカルボキシル部位をシラノールへと変換した **6** のほか、フルオロアルコールへと変換した **7** 等を合成し、HL-60 (ヒト骨髄性白血病細胞) を用いて、分化誘導活性の評価を行った (Figure 2)。その結果、**6**、および、**7** は Am80 に比べ活性は減弱したものの、分化誘導剤 ATRA を併用することなく HL-60 細胞に対して 10 μ M で分化誘導活性を示すことが明らかとなった。一方、水酸基を持たないシラン誘導体 **8** や無置換体 **9** は 10 μ M でも同活性を全く示さなかった。以上の結果から、シラノールおよびフルオロアルコールは分化誘導活性に重要であることが明らかとなった。**6**、**7** の分化誘導活性発現機序については現在検討中である。

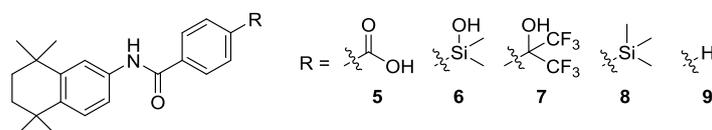


Figure 2. 合成した Am80 類縁体の構造

【総括】 T1317 と Am80 の 2 つを題材に、シラノール基の特性を活かした新規生物活性化合物の創製を行った。T1317 類縁体では、シラノールとフルオロアルコールの物性、および、生物活性の違いを明らかにし、核内受容体リガンドの構造展開において、シラノール基が利用できる可能性を示した。また、PXR 選択的なりガンドの創製に成功し、本研究結果は PXR の更なる生理機能解明や PXR を標的とした医薬研究に貢献できるものと考えている。Am80 類縁体では、シラノールとフルオロアルコール特異的に HL-60 分化誘導活性が認められることを明らかにし、HL-60 分化誘導剤においてはこれらの置換基が新たなファーマコフォアとして利用できる可能性を示した。本研究により、T1317 と Am80 という 2 つの異なる骨格でシラノール基の医薬的有用性を検討できたと考えており、今後、創薬化学においてこのような有用性をもつシラノール基が新しいファーマコフォアとして利用されることを期待する。

【参考文献】

- 1) H. Toyama, M. Nakamura, M. Nakamura, Y. Matsumoto, M. Nakagomi, Y. Hashimoto. Development of novel silicon-containing inverse agonists of retinoic acid receptor-related orphan receptors. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 1948-1959.
- 2) H. Toyama, M. Nakamura, Y. Hashimoto, S. Fujii. Design and synthesis of novel ROR inverse agonists with a dibenzosilole scaffold as a hydrophobic core structure. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 2982-2988.
- 3) H. Toyama, S. Sato, H. Shirakawa, M. Komai, Y. Hashimoto, S. Fujii. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* Altered activity profile of a tertiary silanol analog of multi-targeting nuclear receptor modulator T0901317. **2016**, *26*, 1817-1820.