

審査の結果の要旨

氏名 外山 大純

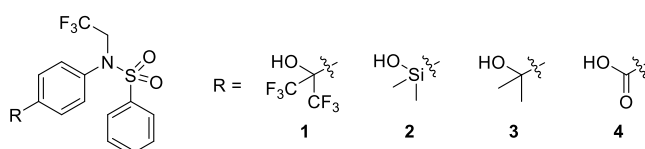
医薬品の構成元素としては、C(炭素)、H(水素)、O(酸素)、N(窒素)が圧倒的に多く使われているが、それ以外ではS(硫黄)やCl(塩素)、F(フッ素)が使われており、P(リン)やBr(臭素)、I(ヨウ素)もいくつか例がある。一方で、炭素の同族元素であるSi(ケイ素)を含んだ医薬品は、調査した限り、2017年までの時点では報告例がない。

外山は修士課程時の研究において、疎水性構造としてのケイ素官能基に着目し、環状アルキル構造の4級炭素をケイ素に置換し構造展開を行うことで、オーファン核内受容体の一種であるRORのインバースアゴニスト活性が向上した新規含ケイ素化合物を創製することに成功した。また、環状アミド構造をもつフェナンスリジノン骨格を題材に、シス型アミド結合が4級シリル基で等価置換できる可能性を検討し、新規骨格であるジベンゾシロールを用いたRORインバースアゴニストの創製に成功した。本博士論文においては、極性構造としてのケイ素官能基であるシラノールに着目し、T1317とAm80を題材に、創薬化学におけるシラノールの有用性を示したことについて論述している。

本博士論文は全3章から構成され、第1章では創薬化学におけるケイ素として、医薬品で使われている元素と、シラノール/シランジオールの創薬化学分野での利用例、本研究の目的について概説している。

第2章では、T1317のヘキサフルオロヒドロキシプロピル基をシラノール基へ変換した化合物群の物性/生物活性について述べている。外山は初めに、T1317のヘキサフルオロヒドロキシプロピル基をシラノールおよび対応するカルビノールへと変換した分子の設計/合成し物性評価を行った。その結果、脂溶性・酸性度ともにT1317(1) > シラノール(2) > カルビノール(3)の順に高いことが示唆された。続いて、HEK293細胞を用いたルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイにより、T1317関連の核内受容体に対する活性を評価した。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 に対してインバースア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スア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。即ち、シラノール2はPXRに対して選択性を有することが明らかとなった。また2のPXRアゴニスト活性(EC₅₀ = 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(EC₅₀ = 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、比較対象として合成したカルボン酸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と考えられる。

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 <i>P</i> _{ow} ^a	Partial volume (PhXR ₂ OH) ^b	p <i>K</i> _a ^c	hPXR	hROR _γ	hFXR	hLXR _α		hLXR _β	
				EC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM) ^d	EC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM) ^e
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 μM of T1317 (**1**). ^e Compounds were treated with 0.10 μM of T1317 (**1**). ^f Percentage with respect to the response to 10 μM of T1317 (**1**). ^g Percentage with respect to the response to 1.0 μM of T1317 (**1**). N.A.: No significant activity.

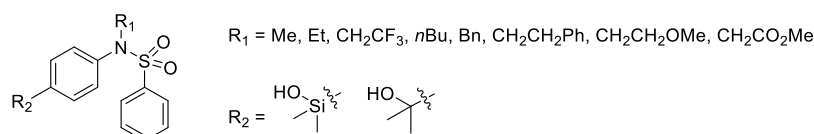


Figure 1. 窒素原子上の置換基を変換した T1317 類縁体

さらに外山は、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。

第三章では、より一般的な極性官能基である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ため、Am80 のカルボキシル基をシラノール基へ変換した化合物の合成・活性評価について述べている。これまでに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ており、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されていない。外山は、Am80 (**5**) のカルボキシル部位をシラノールへと変換した **6** の他、フルオロアルコールへと変換した **7**、比較対象として水酸基を持たないシラン誘導体 **8** や無置換体 **9** 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。その結果、シラノール **6**、および、フルオロアルコール **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 μM 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 μM 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。

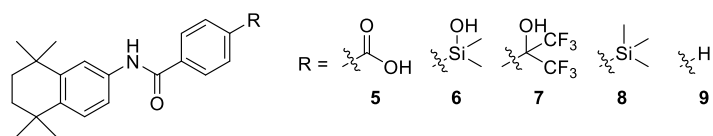


Figure 2. 合成した Am80 類縁体の構造

以上の通り、外山の本博士論文の研究成果は、創薬化学におけるシラノールの有用性を示しており、今後の医薬化学および有機ケイ素化学の発展に寄与するものである。

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。