

審査の結果の要旨

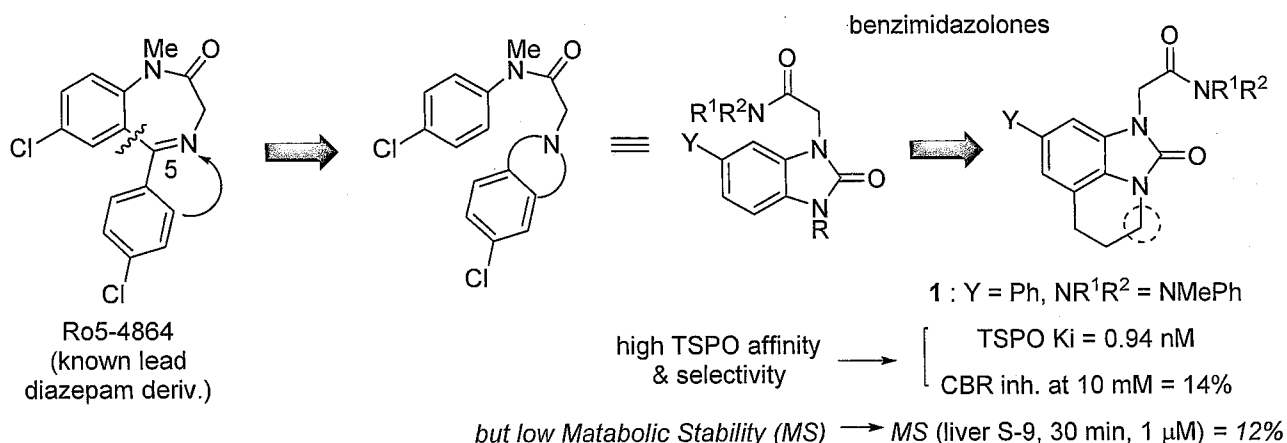
氏名 深谷 孝幸

深谷は、「TSPO リガンドの合成と構造活性相関および薬理作用に関する研究」というタイトルで、抗不安作用薬リードの創出に関する以下の研究を行った。

不安障害に対する既存薬として、ベンゾジアゼピン系薬剤と選択的セロトニン再取り込み阻害剤に代表されるセロトニン系薬剤とが挙げられるが、副作用や遅効性といった問題点が存在している。これらの問題点を解決しうる新規医薬品の作用点として、18 kDa translocator protein (TSPO)が着目されている。TSPOは、中枢神経系ではグリア細胞内のミトコンドリア外膜に高濃度に発現し、ミトコンドリア外膜から内膜へのコレステロールの輸送を制御することで神経ステロイドの生合成を調節する。TSPOに作用し脳内グリア細胞にて神経ステロイドの産生を促進する化合物は、GABA<sub>A</sub>受容体への間接的な作用により抗不安作用等の薬理作用を示すことが期待されている。実際、1980年代の前半から数多くのTSPO合成リガンドが報告されているものの、経口吸収性等の薬物動態面における課題を有していた。深谷の研究の目的は、このような薬物動態面での課題を克服し、TSPO活性と薬物動態プロファイルを両立しうる化合物を創出することである。

まず、既知のTSPOリガンドであるRo5-4864の分子構造をもとに、分子の構造多様性増大を容易とする目的で、ジアゼピン骨格を開環したベンズイミダゾロン骨格を母核とすることを計画した (Scheme 1)。その結果、3環性ベンズイミダゾロン骨格を有する化合物**1**が、高いTSPO結合能と選択性 (中枢性ベンゾジアゼピン受容体CBRとの選択性で評価) を有していることを見出した。しかしながら、**1**はラットでの生物学的利用能 (BA) が1.2%と非常に低い値を示した。その原因として、小腸または肝臓での代謝を受けやすいことを明らかとした (MS = 12%)。1の骨格をもとに種々の構造最適化を試みたものの、結合活性とBAを両立できる化合物を見出すことはできず、ベンズイミダゾロン化合物での最適化は断念した。

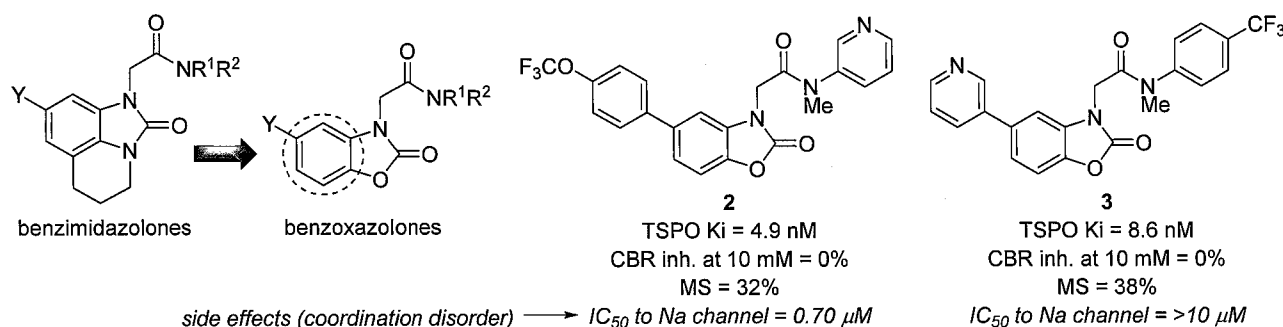
Scheme 1. ベンズイミダゾロン系TSPOリガンドの創出



ベンズイミダゾロン系化合物の代謝活性点として、N-アルキル構造の窒素原子に結合した炭素 (Scheme 1 で点線で囲んだ炭素原子) が想定された。そこでこの炭素を除去すべく、ベンズオキサゾロン誘導体の探索研究に着手した (Scheme 2)。予備的な検討から、ベンズオキサゾロン誘導体

でも TSPO 結合活性は保たれることが明らかとなった。そこで、化合物の代謝安定性について精査を行った。ベンズオキサゾロン系化合物においては、母核となる芳香環 (Scheme 2 で点線で囲んだ部分) の電子密度が、代謝安定性に重要な寄与を有すると想定した。いくつかの置換基 Y を有する誘導体を合成し、Hammett の電子陰性度定数を用いて代謝安定性との相関をみたところ、 $\sigma$  値が 0.2 以上の化合物はほぼ全て 20%以上の残存率を示した。一方で、脂溶性の指標としての AlogD7.4 と代謝安定性との明確な相関はみられなかった。これらの結果よりベンズオキサゾロン誘導体では、母骨格芳香環の電子密度が代謝安定性に関与すると推定され、Y への電子求引性基の導入が代謝安定性改善につながると考えられた。以上の指標を基に構造最適化を行ったところ、TSPO 結合活性、代謝安定性、水溶性を兼ね備えたベンズオキサゾロン誘導体 **2** および **3** を同定した。

**Scheme 2.** 良好な薬物物性を有するベンズオキサゾロン系 TSPO リガンドの創出



上記の最適化を受けて、これらの化合物の *in vivo* 評価を行った。その結果、化合物 **2** 塩酸塩はラット Vogel 型葛藤試験において 3 mg/kg で抗不安活性を示したものの、ベンゾジアゼピン系薬剤での副作用の一つである協調運動障害を引き起こすことが明らかとなった。この副作用の原因として、中枢性ナトリウムチャンネルへの作用が想定された (**2** のナトリウムチャンネルへの  $IC_{50}$  = 0.70  $\mu$ M)。この結果を受けて代表化合物の中枢性ナトリウムチャンネルに対する結合活性を評価し直したところ、化合物 **3** ではこの副作用が抑えられることを見出した。ラット薬物動態試験にて BA は 20%で、脳内濃度も薬効発現が期待される濃度に達しており、500 mg/kg までは用量に相関した血中濃度の増加が確認された。また化合物 **3** 塩酸塩は、ラットモデルにて 1 mg/kg の経口投与にて抗不安効果を示した。**3** のベンゾジアゼピン系副作用について検証を行ったところ、ジアゼパムでは協調運動障害、健忘、鎮静について薬効用量の数倍量での投与から各副作用が発現したが、化合物 **3** 塩酸塩は最高投与量においても作用はみられなかった。

**3** は、ヒト型 TSPO に対してもラットと同等に強い結合活性を示し、ヒト肝 S-9 に対する代謝安定性はラットより高い安定性を示す結果が得られているため、良好な薬物動態プロファイルが見込まれる。従って **3** は、新規な不安障害治療薬として期待できる。また本研究で検討を行った化合物群は、合成化学的にも特徴のあるルートを開拓したことで初めて構造多様性を持って供給することが可能となったものであり、本研究は合成化学的観点からも意義深いものである。

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。