

## 審査の結果の要旨

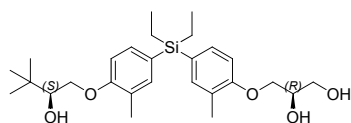
氏名 中村 雅陽

元素の特性を活かした生理活性物質の創製は古くから試みられてきたが、従来用いられてきたヘテロ原子としては、酸素(O)、窒素(N)の他、リン(P)、イオウ(S)、フッ素(F)をはじめとしたハロゲンなどが大部分を占めていた。加えて、近年、ホウ素(B)が導入された薬剤が臨床使用されるようになった。一方、炭素(C)の同族元素であるケイ素(Si)を導入した生理活性物質の報告例は決して多くなく、その生物的特性は良く分かっていない。

そこで、中村は、創薬化学の分野で利用例の少ないケイ素に着目し、1)ケイ素の特徴を利用した創薬および化合物の構造最適化手法の開発、2)ケイ素の特徴を活かした医薬品候補化合物の創製を行い、創薬化学におけるケイ素の有用性を示すことを目的とし、研究に着手した。本博士論文において、中村は、ケイ素を利用した抗腫瘍活性物質の構造展開を通して得られた知見として、ジフェニルメタン骨格にケイ素を導入することによって、活性の向上、選択性の転換が生じること、不安定な炭素-炭素二重結合の等価体としてケイ素リンカーが利用可能であること、通常、化合物の構造展開に用いられることが少ないシラノール、シランジオール、アルキルシリル基を導入した生理活性物質の創製に成功し、これらの官能基が化合物の構造展開に利用できることなどについて論述している。

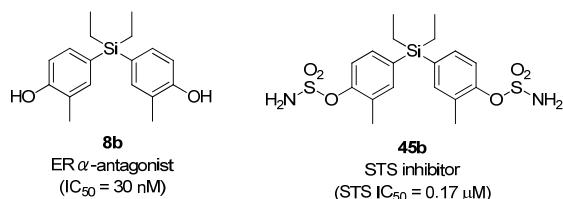
本博士論文は、全5章から構成され、第1章では、研究背景としてケイ素と炭素の性質の比較と創薬化学におけるケイ素の利用の可能性について概説している。

第2章では、ステロイド骨格の代替骨格であるジフェニルメタン骨格にケイ素を導入した際の効果について述べている。中村は、ジフェニルメタン骨格を有する核内受容体ビタミンDレセプター(VDR)アゴニストおよびアンドロゲンレセプター(AR)アンタゴニスト活性を有する化合物にケイ素を導入することで、VDR活性を低減し、AR活性を向上させることに成功した。即ち、炭素/ケイ素置換を行うことにより、核内受容体への選択性の転換が生じることを見出した。合成した化合物のうち最もAR選択的であった含ケイ素化合物(S,R)-3bは、マウス乳がんSC-3細胞の増殖抑制活性試験において強力な活性を示した(IC<sub>50</sub> = 0.072 μM)。



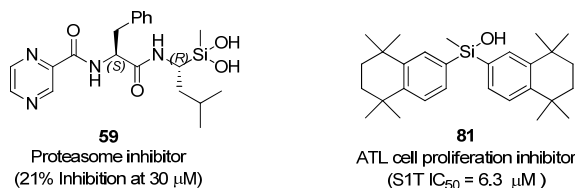
(S, R)-3b  
AR-antagonist (AR-selective ligand)  
(SC-3 IC<sub>50</sub> = 72 nM)

次に、中村は、エストロゲンレセプター(ER)アゴニストであるビスフェノールA(19a)の構造変換により、強力なエストロゲンアンタゴニスト活性を有するケイ素化合物8b(ERα IC<sub>50</sub> = 30 nM)などの創製に成功した。また、ジフェニルメタン骨格を有するステロイドサルファターゼ(STS)阻害剤に、ケイ素を導入することにより、その活性を向上させることに成功した。これらの知見を合わせ、閉経後乳がん治療薬を志向した「STS阻害活性」と「代謝物によるERアンタゴニスト活性」を有する2重阻害剤45bの創製に成功した(STS IC<sub>50</sub> = 0.17 μM)。本章の結果より、ジフェニルメタン骨格へケイ素を導入することにより、標的への選択性の転換や生理活性の変化が生じることが見出された。即ち、標的に応じ、ジフェニルメタン化合物の炭素/ケイ素置換を行うことにより、目的に合った分子を創製できる可能性があることが示唆された。



第3章では、ケイ素の特徴的な構造であるシランジオールおよびシラノールを導入した化合物の創製について述べている。はじめに、中村は、新規なプロテアソーム阻害剤の創製を目指し、既存のプロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブのボロン酸部位をシランジオールで置き換えを行うことを計画した。合成したシランジオール体 **59** の活性は、弱いながらも酵素阻害活性を示した (21% inhibition at 30  $\mu$ M)。このことから、今後、シランジオールの周囲の構造を変換することにより、活性向上が行えると考えられた。

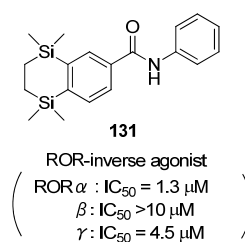
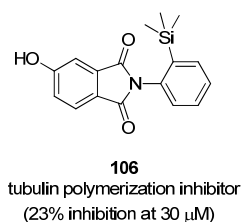
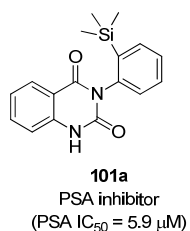
次に、シランジオールおよびシラノール構造を有する成人 T 細胞白血病 (ATL) 細胞増殖阻害剤の創製を試みている。検討の結果、リード化合物と同等の活性を有するシラノール誘導体 **81** を得ることに成功した (S1T IC<sub>50</sub> = 6.3  $\mu$ M)。しかしながら、他のリンパ腫細胞に対する選択性は、リード化合物に劣っていた。本化合物群においては、細胞選択性の向上が次の課題であり、更なる構造最適化が必要である。本章の結果より、シランジオールおよびシラノール基を有する化合物も一定の活性を示したことから、化合物へのシランジオールおよびシラノール基の導入は、化合物の構造最適化を行う際の一つの選択肢となりうることが示された。



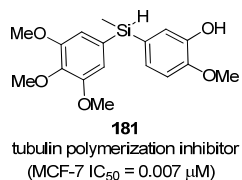
第4章では、トリメチルシリル (TMS) 基を導入した化合物及びテトラメチルテトラヒドロナフタレン骨格にケイ素を導入した核内受容体リガンドについて述べている。

はじめに、中村は、TMS 基導入した化合物として、ピューロマイシン感受性アミノペプチダーゼ (PSA) 阻害剤の創製を試み、高活性な化合物 **101a** の取得に成功した (PSA IC<sub>50</sub> = 5.9  $\mu$ M)。次に、TMS 基を導入したフタルイミド系のチューブリン重合阻害剤の創製を試みた。結果、合成した TMS 導入化合物 **106** は、弱いながらチューブリン阻害活性を示すことが確認でき (23% inhibition at 30  $\mu$ M)、その活性は対応する炭素体 (*t*-Bu) と同等であることを明らかとした。

更に、中村は、環状構造のアルキルシリル基を有する核内受容体 ROR リガンドの創製を試みた。構造展開を行う過程で、ケイ素化合物の ROR 阻害活性が、炭素体より高い傾向にあることを見出した。これは、ケイ素の分子サイズおよび電子的な効果が、何らかの影響を及ぼしていると考えられた。また、合成したケイ素体および炭素体の中で、ケイ素 6 員環を有するフェニルアミド **131** が、最も高い ROR 阻害活性を示した (ROR $\alpha$  IC<sub>50</sub> = 1.3  $\mu$ M)。本章の結果から、化合物へのアルキルシリル基の導入は、立体的な影響だけではなく、電子的な影響を与える可能性があることも示唆された。



第 5 章では、ケイ素原子の結合の長さに注目し、ケイ素によるオレフィンおよびアミド構造の置き換えについて述べている。中村は、チューブリン重合阻害剤であるコンプレタスタチン A-4 (**151**)の有する不安定な *cis*-オレフィン構造をケイ素リンカーで置換することを計画し、生物活性を維持したまま、安定性を向上させた化合物 **181** の取得に成功した (TPI  $IC_{50}$  = 28  $\mu$ M, MCF-7  $IC_{50}$  = 0.007  $\mu$ M)。比較の為に合成した炭素体 **185** は、ケイ素体より低活性であった。これらの結果は、ケイ素リンカーが、*cis* 炭素-炭素二重結合の代替構造として作用するという中村の仮説を支持するものであると言える。



以上の通り、中村の本博士論文の研究成果は、創薬化学におけるケイ素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ことから、博士(薬学)の授与に値するものと認められる。