

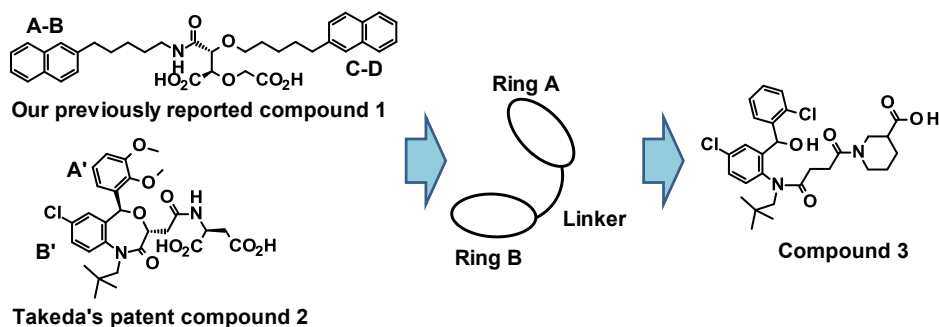
論文の内容の要旨

論文題目 スクアレン合成酵素阻害薬の合成研究

氏 名 市川 正則

高コレステロール血症は、冠動脈疾患の危険因子として知られている。高い血中コレステロール値を示す患者に対しては、コレステロール生合成経路の律速段階であるHMG-CoA還元酵素を阻害する薬剤であるスタチンを用いた治療が主に行われている。しかしスタチンは、稀に筋肉痛や横紋筋融解症などの副作用を示すことが報告されており、必ずしも全ての患者において十分な脂質低下を達成出来ていない状況にあり、更なる脂質低下薬の開発が待ち望まれている。このスタチン類の副作用は、スタチンが生体に必須な非ステロイド産物の合成まで抑えてしまうことが原因と考えられている。著者は、コレステロール生合成経路のより下流に位置するスクアレン合成酵素を標的とすることで、より安全な脂質低下薬が得られると考えた。更に、スクアレン合成酵素を阻害することで、その基質であるファルネシルピロリン酸が蓄積し、これにより冠動脈疾患の独立した危険因子であるトリグリセリド (TG) が低下することが報告されている。著者は、スクアレン合成酵素を阻害することで、スタチンに匹敵または凌駕する脂質改善作用を有する安全な薬剤を得ることが出来ると考え、本研究を開始した。

著者らは既に、非常に強いスクアレン合成酵素阻害活性を有する化合物 **1** を報告している。しかしこの化合物は、非常に高い蛋白結合率を有しており、現実的な投与量において十分な薬効を示すことが出来なかった。そこで、更に脂溶性の低い阻害剤の獲得を目指し、新たな母核のデザインを行うこととした。著者は、既報阻害剤 **1** および武田特許化合物 **2** とスクアレン合成酵素との複合体X線結晶構造解析の結果 (Figure 1 a, b) を基に、両阻害剤の二つの芳香環が非常に良く重なり合うことに着目し、二つの芳香環をアルキル鎖で繋いだアミノベンズヒドロール誘導体を設計・合成した。検討の結果、側鎖の末端構造を変換することにより、化合物 **3** のような強いスクアレン合成酵素阻害 (SSI) 活性を有する誘導体の合成に成功した。



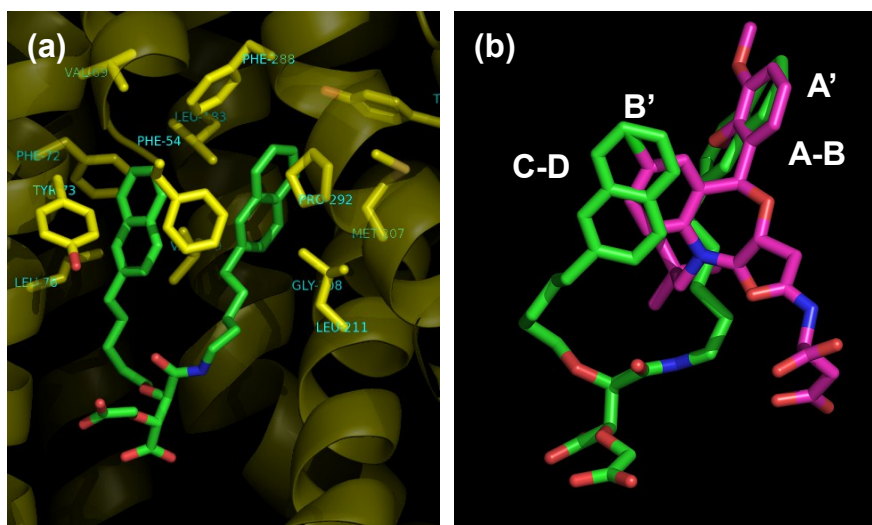


Figure 1. Crystal structure of compound **1** (a), and overlaid crystal structure **1** and **2** (b)

更に、その活性体の構造を明らかにするため、このラセミ体の化合物 **3** とスクアレン合成酵素との複合体X線結晶構造解析を実施したところ、唯一(*S*)-ヒドロキシ-(*aR*)-アトロップ体のみが確認され、これが最も阻害活性の強い異性体であることが判明した。そして非常に興味深いことに、この異性体はベンズヒドロール部分の水酸基と側鎖末端側のアミドカルボニル基との間で分子内水素結合を形成し、ユニークな 11 員環構造を取り酵素を阻害していることが明らかになった (**Figure 2**)。

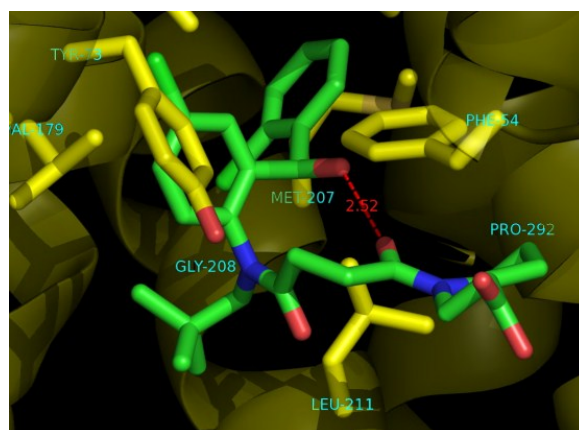
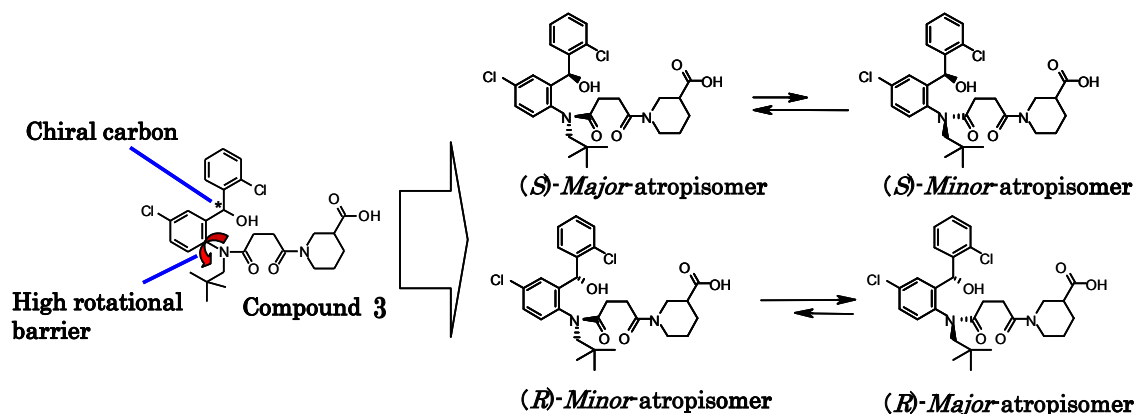
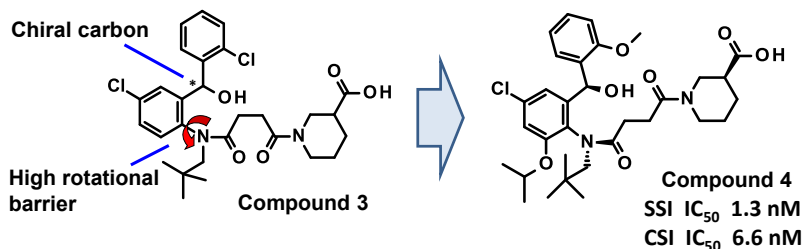


Figure 2. Crystal structure of compound **3**

こうして得られたベンズヒドロール型誘導体は、アミド結合の窒素原子と芳香環を繋ぐ C-N 結合での高い立体障害による回転異性体(アトロップ異性体)の混合物であり、溶液状態で容易に異性化してしまうことが判明した (第一章)。



続いて著者は、このアトロープ異性化の回避を目指し、回転軸である C-N 結合の近傍に置換基を導入して回転障害を更に高めた化合物を合成し、アトロープ異性の固定化を試みた。その結果、アニリン環のオルト位にアルコキシ基などの置換基を導入した誘導体において、両異性体を固定化することに成功した。更に、これら固定化された誘導体では、総じて固定化前よりも強い酵素阻害活性が得られることを明らかにした。また、エトキシ基が置換した誘導体において両アトロープ異性体を分離して各々の酵素阻害活性を評価したところ、主生成物として得られるアトロープ異性体が、より強い活性を有することが判明した。そして、これらアルコキシ誘導体をラット初代培養肝細胞による試験で評価したところ、 IC_{50} 値で一桁 nM に達する非常に強いコレステロール合成阻害 (CSI) 活性を有する化合物を複数見出すことに成功した。



In vitro 試験で強い活性を示した化合物 4 を選抜し、*in vivo* モデルでの経口連投試験を実施した。その結果、ハムスターおよびげっ歯類であるマーモセットにおいて、明確な血中脂質低下作用が得られることを明らかにした (第二章)。

本研究において著者は、新規なベンズヒドロール誘導体を合成展開し、高いスクアレン合成酵素阻害活性を示す化合物群を見出した。更に、これら誘導体の問題点であるアトロープ異性化を回避し、複数の動物種における経口連投試験において有意な血中脂質低下作用を示す化合物 4 を獲得することに成功した。

この研究の過程で見出された多くの新しい知見は、今後の新たなスクアレン合成酵素阻害薬の探索研究に資する有用な情報であると期待される。