

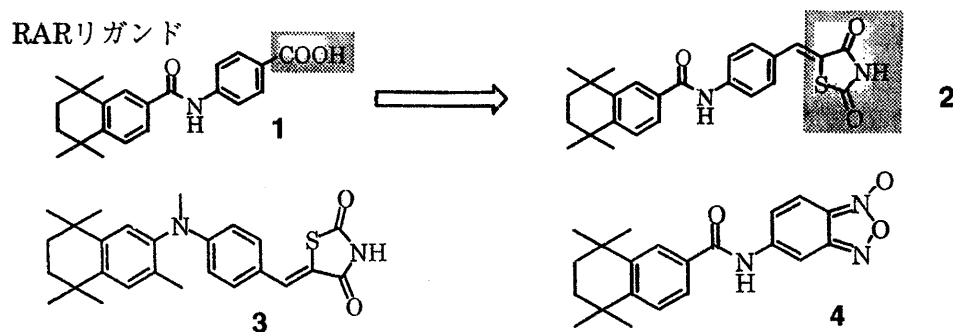
## 審査の結果の要旨

氏名 海老澤 正 幸

レチノイドは、ビタミン A から誘導されるレチノイン酸の同効物質の総称であり、細胞分化・増殖、形態形成など生体に不可欠な作用を担っている。レチノイン酸には複数の幾何異性体が存在し、*all-trans-retinoic acid*、*9-cis-retinoic acid* には、それぞれレチノイン酸レセプター (RAR)、レチノイド X レセプター (RXR) と呼ばれる受容体が存在する。レチノイド作用は主として RAR を介した特異的転写調節によるが、その過程でリガンド-RAR 複合体は RXR とヘテロダイマーを形成し、レチノイド応答配列に結合するため、RXR のリガンドも RAR の機能を制御する存在である。

本研究は RAR 及び、RXR リガンドの水素結合性構造要件として、これまで必須であると考えられてきたカルボン酸の生物学的等価性基の探索による多数の新規リガンドの設計、合成により、従来のレチノイドとは異なる活性挙動を有する化合物を得るとともに、他の受容体リガンドへの応用性も示したものである。

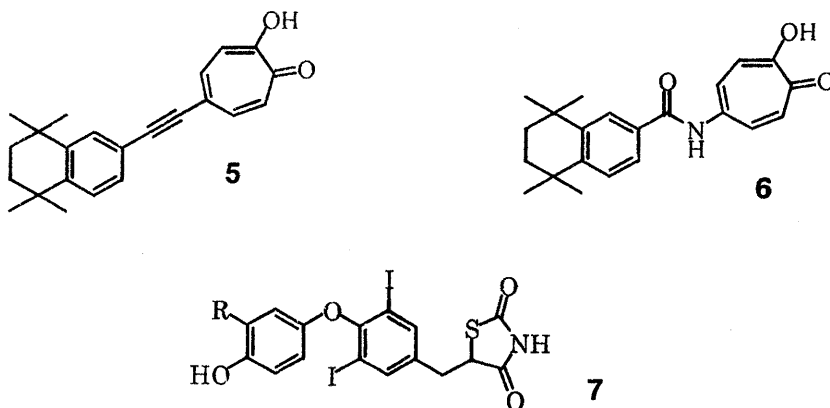
本研究では、第一に、カルボン酸等価基として、チアゾリジンジオン環を応用したリガンドの設計を展開している。RAR リガンドとしては、強力な RAR アゴニストである Am80 (1) と同様の骨格を有する TZ181 (2) がヒト前骨髄性白血病細胞 HL-60 に対する分化誘導活性を示し、チアゾリジンジオン環の応用性に関する端緒を得た。次いで、RXR を標的とした計算機上でのリガンド探索から、チアゾリジンジオン環を有するジフェニルアミン誘導体に RXR リガンド結合領域との親和性が示唆された。そこで、その類縁体の合成により、TZ335 (3) に RXR を介する強力なレチノイド作用増強活性を見出した。



第二に、安息香酸等価基として、ベンゾフロキササン環を見出している。これは、RAR に対す

る親和性を市販化合物データベースからの計算化学的検索により行い、示唆された化合物の修飾と合成により、HL-60 に対する分化誘導活性を示す化合物 FX10 (4) を得たことで証明している。

第三に、安息香酸等価基として、トロポロン環を応用したリガンドの設計を展開している。トロポロンは平面 7 員環をもつ非ベンゼン系芳香族化合物で、酸性プロトンを有することから安息香酸に代替できるものと考えた。RAR アゴニストとして設計、合成した Tp140 (5), Tp80 (6) は、それら自体の HL-60 に対する分化誘導活性の作用有効濃度が高く、最大 50%で飽和するものの、レチノイド作用増強に働く RXR リガンドを共存させると著しい活性の増強を示すという特徴的な作用特性を示した。以上のカルボン酸等価基を有するレチノイドの創製は、レチノイドによる複雑な核内情報伝達系の制御の解明や今後の医薬設計への応用に寄与するものである。



また、以上のカルボン酸等価基の他の受容体リガンド設計への応用の一例として、チアゾリジンジオン基を有するチロイドホルモン (TR) 受容体リガンドの設計、合成にも展開している。TR リガンドである 3,3',5-triiodothyronine ( $T_3$ ) のアミノ酸部分をチアゾリジンジオン基に変換した TZ1660 (R= iso-Pr, 7) は  $TR\alpha$  に対する転写活性化試験で、 $T_3$  と同等の活性を示すことで、その医薬設計への有用性を実証している。

以上、海老澤正幸の研究成果は、生物有機化学、医薬化学研究に資するところ大であり、博士 (薬学) の学位を授与するに十分なものと認めた。