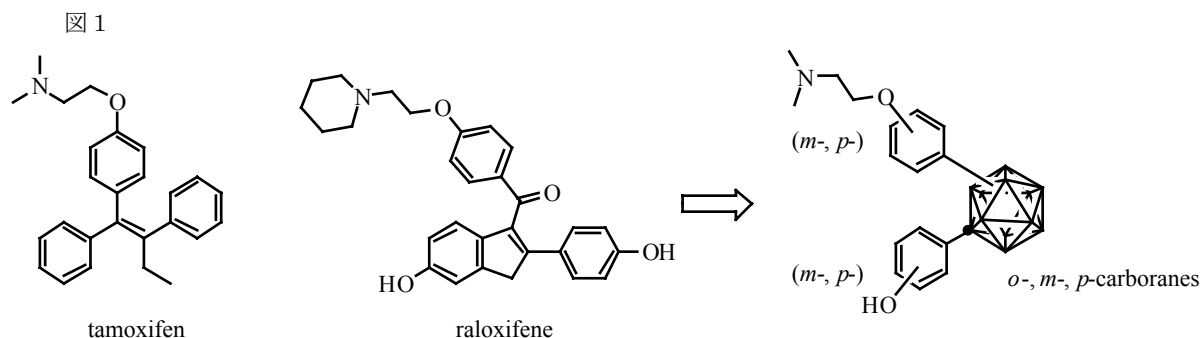


## 審査の結果の要旨

氏名 吉見 友弘

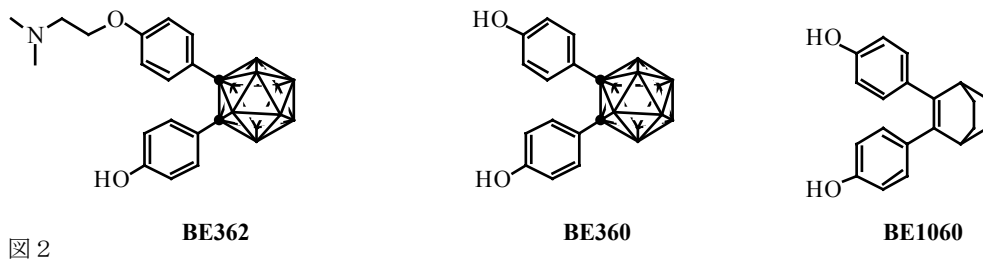
カルボラン (dicarba-closo-dodecaborane) は炭素原子 2 個、ホウ素原子 10 個からなる二十面体クラスター構造を有し、26 個の骨格電子の非局在化により水素化ホウ素化合物としては例外的な熱的、化学的安定性を示す。カルボラン環上には位置選択的に様々な置換基を導入することができるため、多彩な分子設計が可能であるが、医薬化学の分野では、その高いホウ素含量を利用した癌の中性子捕捉療法への応用が検討されているだけである。本研究では、カルボランの高い疎水性とかさ高い球状構造に着目し、疎水性ファーマコフォアとして核内エストロゲン受容体リガンド創製に応用することを検討し、ユニークな生物活性を有する新規リガンドを見いだしたものである。

申請者は、エストロゲンアゴニストが骨粗鬆症治療に有効ではあるがホルモン依存性乳がんや子宮がんのリスクを高めるという欠点を持つことから、エストロゲンの持つ多様な作用を分離し、組織選択的に活性を発現する化合物を創製することを試みた。このような特性を示す化合物としてはエストロゲンアンタゴニストとして見いだされたタモキシフェンやラロキシフェンなどの化合物が知られており、これらをリード化合物としてカルボランの導入を行った (図 1)。タモキシフェンやラロキシフェンに共通した構造上の特徴は、ステロイド骨格に相当する疎水性領域をはさんで、適切な方向にフェノール環と長い塩基性側鎖部分をもつことが挙げられる。フェノール性水酸基は受容体との水素結合形成に必須であり、塩基性側鎖は受容体-リガンド複合体の構造変化をアンタゴニスト活性発現の方向に導くものと考えられている。これらの構造要素をもとに疎水性領域をカルボランに置き換え、水素結合性官能基が適切な配置となるように分子設計し、種々の Diarylcarborane 誘導体を合成した。



合成化合物の生物活性はエストロゲン受容体 $\alpha$  (ER $\alpha$ ) 依存的な転写活性化試験によって評価した。図1の一般式で示すカルボラン誘導体では、*o*-カルボラン骨格を持つ **BE362** (図2) が強いアンタゴニスト活性を示した。この結果は ER $\alpha$ リガンド結合領域の結晶構造を基にしたドッキングシミュレーションによっても支持された。

申請者は、次に、骨格を *o*-カルボランに固定し、フェノール性水酸基及び塩基性側鎖の置換位置・構造が異なる一連の化合物を合成し、構造の最適化を図った。種々合成した化合物のうち、塩基性側鎖を持たないビス *p*-フェノール体 **BE360** が単独ではパーシャルアゴニスト的な活性を示し、共存するエストロラジオールに対してはアンタゴニスト活性を示した。この結果は、カルボラン誘導体においては、アンタゴニスト活性発現に塩基性側鎖が必須ではないことを意味している。



申請者は、疎水性ファーマコフォアとしてのカルボラン骨格の有用性を明らかにする目的で、**BE360** のカルボラン部分を種々の球状炭化水素骨格に変換した化合物を合成し、その生物活性を評価した。その結果、炭素骨格からなる化合物はいずれもエストロゲンアゴニスト活性を示し、例えば、**BE1060** は分子の形状が **BE360** と類似しているにもかかわらず、非常に強いエストロゲンアゴニストであった。このように、エストロゲンのパーシャルアゴニスト・アンタゴニスト活性というユニークな生物活性がカルボラン骨格を持つ **BE360** に特有であることを明らかとした。

以上の結果を基に、合成化合物の中から、組織選択的な ER リガンドの候補化合物として、パーシャルアゴニスト・アンタゴニストであり、単純な構造を持つ **BE360** を選び、*in vivo* における生物活性を明らかにする目的で、卵巣摘出 (OVX) マウスの骨密度及び子宮重量に対する効果を調べた。OVX マウスでは内因性エストロゲンの欠如により骨密度、子宮重量ともに正常なマウスに比べて著しく減少しているが、エストラジオールの投与により濃度依存的に回復する。一方、**BE360** を投与した群では、骨密度は正常マウスと同程度まで回復するものの、子宮重量はほとんど変化しない。この結果は、**BE360** は、子宮においてはエストロゲ

ン活性を引き起こさずに、骨に対してエストロゲンアゴニスト作用を発揮することを示しており、骨粗鬆症の治療薬として優れた性質を持つといえる。

以上のように、申請者は、カルボランの医薬化学における有用性を示すとともに、骨粗鬆症薬として優れた組織選択性を有すると考えられるエストロゲンリガンド **BE360** の創製に成功した。本手法は様々な生理活性物質の構造展開に応用可能であるとともに、エストロゲン及びエストロゲン受容体の機能解明および医薬展開に有用なツールを提供した。この成果は、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値すると認めた。