

審査の結果の要旨

氏名 佐々木 聡

G 蛋白共役型受容体 (G-Protein Coupled Receptor: GPCR) は細胞膜表面に存在する、細胞間情報伝達物質の受容器で、重要な創薬ターゲットの一つである。黄体形成ホルモン放出ホルモン (LHRH: GnRH) は脳下垂体前葉に存在するペプチドであり、その特異的受容体 (GPCR) と結合し受容体を活性化し、性腺刺激ホルモン (LH/FSH) を放出させ性ホルモンの産生・分泌を促進する。従って、LHRH 拮抗薬は性ホルモン依存性疾患の治療薬となる事が期待される。

ペプチドを内因性リガンドとする GPCR を創薬のターゲットとした場合、これに作用する低分子化合物をペプチドから直接デザインすることが極めて困難であるため、リード化合物の創製をランダムスクリーニングに頼っているのが現状である。

佐々木はペプチドリガンド型 GPCR の拮抗薬の探索研究において、「中心となるヘテロ環 Scaffold に受容体との相互作用に重要な側鎖を導入する」という戦略に基づいて、特に縮合チオフェン誘導体に着目して検討を行った。

2 環性縮合チオフェン骨格は、共通の中間体である置換アミノチオフェン B を出発原料として、種々の新規な骨格変換体の合成が比較的容易であるという特徴を持っている (Figure 1)。

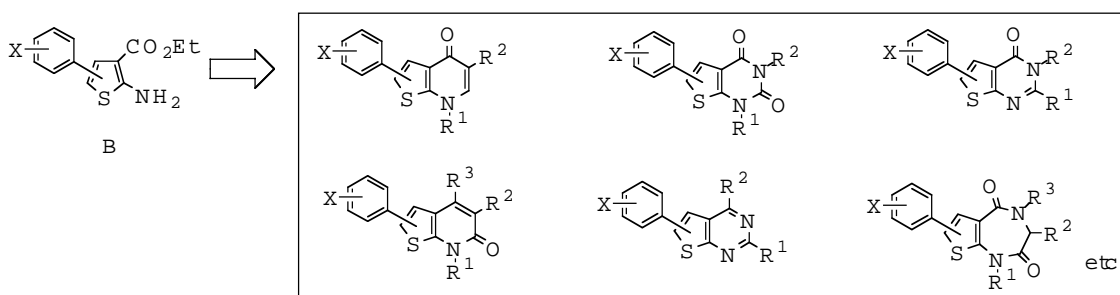


Figure 1.

佐々木は、まず初めにチエノピリジン誘導体の 5 員環部分の変換を検討し、キノロンのような 6-6 縮環系より、5-6 縮環系が高活性であることを明らかにした。さらにチオフェン環の優位性を検証する目的で 5 員環部分の変換を検討した結果、チエノピリジン骨格がイミダゾピリミジン骨格より優れた LHRH 拮抗薬の Scaffold であること、更に 5-6 縮環系の 5 員環に 6 員環アリール基が直結したモチーフ D が LHRH 拮抗薬の Scaffold として好ましいことを明らかにした (Figure 2)。

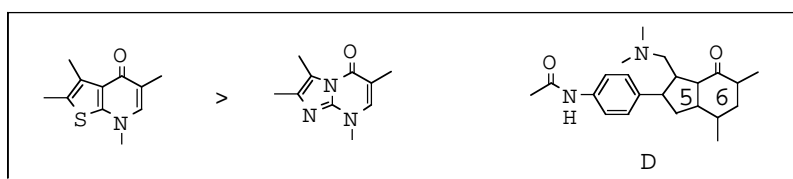


Figure 2

次に、5員環部分をチオフェン環に固定し、6員環部分の効率的変換を検討した。その結果、チエノピリミジン-2,4-ジオン骨格がチエノピリジン-4-オン骨格と同等の活性を有する優れた LHRH 拮抗薬の Scaffold であること、更に6員環上の窒素の4位にカルボニル基を有する平面性の高い縮合チオフェン骨格 E が LHRH 拮抗薬の Scaffold として優れていることを明らかにした (Figure 3)。

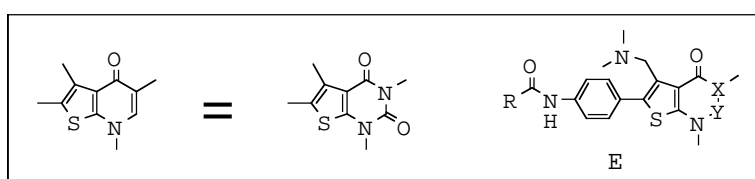


Figure 3

更に、Scaffold としてチエノピリミジン-2,4-ジオンを選び、その側鎖の最適化を行った。詳細な検討を行い、最終的に Figure 4 に示す TAK-013 が高い吸収性を示し、去勢サルの血中 LH レベルを効率よく抑制することを明らかにした。

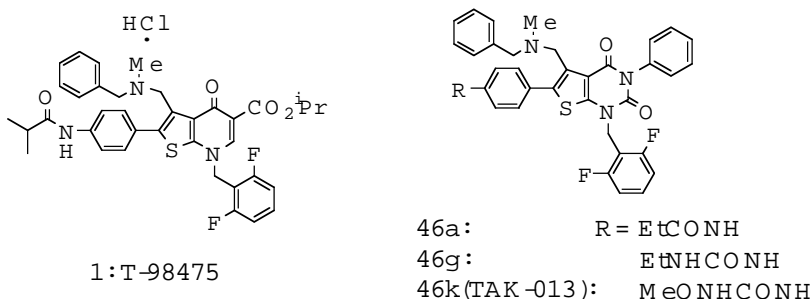


Figure 4

LHRH 受容体モデルと TAK-013 との結合様式を解析し、メトキシウレイド基導入による薬物動態の改善がメトキシ酸素とアニリン NH との分子内水素結合形成によることを示した。

以上、佐々木は、平面性の高い5-6縮環系(5-6リングシステム)が LHRH 拮抗薬の Scaffold として適していることを示し、効率的な骨格変換によりチエノピリミジン-2,4-ジオン骨格が ET 拮抗薬のみならず LHRH 拮抗薬の優れた Scaffold として機能する事を明らかにした。このチエノピリミジン骨格へアルコキシウレアを導入することにより、世界で初めて経口 LHRH 拮抗薬 TAK-013 を創製した。このように、2環性縮合チオフェン骨格は、骨格変換が容易に行え、骨格-側鎖のマトリックスとして低分子 GPCR リガンド創薬研究の種々の

問題に対応可能であり、リード化合物創出から医薬候補化合物の創製に至るまで有用である事を実証した。

上記の研究成果は薬学の重要な研究学問である創薬化学に与える寄与は大きく、博士(薬学)に値する内容であると判断する。