

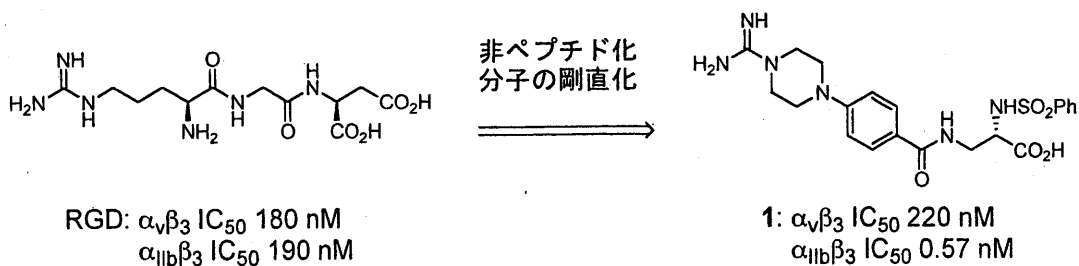
審査の結果の要旨

氏名 石川 稔

石川稔は、「三環性ファーマコフォアを有する新規インテグリン $\alpha_v\beta_3/\alpha_{IIb}\beta_3$ デュアル拮抗薬の創製」と題して、以下の研究を行った。

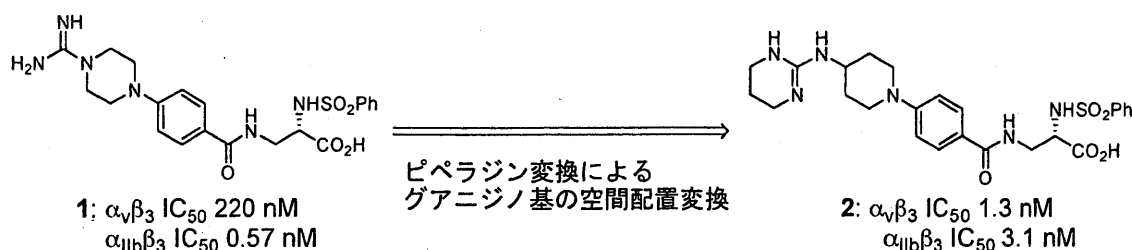
石川は、急性虚血性疾患の再灌流療法において、虚血臓器の細胞障害が増強して梗塞サイズが増大する再灌流障害の改善に、白血球などの接着や移動に関与しているインテグリン $\alpha_v\beta_3$ が重要であると考えた。そして、同じ β_3 サブユニットを有するインテグリン $\alpha_{IIb}\beta_3$ の拮抗薬が抗血栓薬として使用されていること、 $\alpha_v\beta_3$ と $\alpha_{IIb}\beta_3$ はどちらもリガンドと結合する際にリガンド上のトリペプチド配列 RGD を認識することに鑑み、「 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 拮抗作用と $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用を併せ持つ薬剤は、 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 拮抗作用に基づく抗血栓作用に加えて、 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用に基づく再灌流障害抑制により梗塞サイズも縮小できる新たな急性虚血性疾患の治療薬になりうる」という仮説を提出し、その実証研究を遂行した。

まず、インテグリン $\alpha_v\beta_3/\alpha_{IIb}\beta_3$ デュアル拮抗作用を有するリード化合物の創出に向けて、トリペプチド配列 RGD の構造を元にして非ペプチド性化合物を設計した。この際、RGD配列を含む $\alpha_v\beta_3$ または $\alpha_{IIb}\beta_3$ 選択的拮抗作用を有する剛直な環状ペプチドの安定コンフォメーションに関する既存情報などをも参考にして、「グアニジノ基とカルボキシル基を適切な空間に配置できる化合物は $\alpha_v\beta_3/\alpha_{IIb}\beta_3$ デュアル拮抗作用を示す」との作業仮説を立てた。この仮説のもと、グアニジノ基とカルボキシル基を有する剛直な化合物を設計・合成し、RGDと同等の $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用と、RGDと比較して330倍強い $\alpha_{IIb}\beta_3$ 拮抗作用を併せ持つ化合物 **1** を得ることに成功した。



化合物 **1** をリードとしてその $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用を増強させる為に、グアニジノ基とカルボキシル基の占める空間配置に再び着目した。すなわち、化合物 **1** の塩基性部位は $\alpha_{IIb}\beta_3$ に対して適した空間に配置されているが、 $\alpha_v\beta_3$ に対してはさらに適切な空間が存在すると予想した。そして、化合物 **1** のピペラジンを含窒素飽和複素環に変換し、両受容体に対して塩

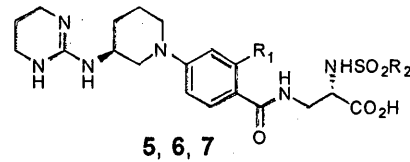
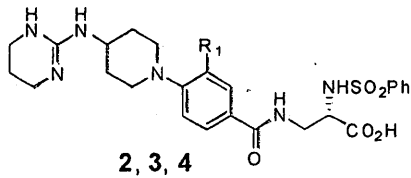
基性部位が適切な空間配置を占める化合物を系統的な構造展開により探索した。その結果、ピペラジンを4-アミノピペリジンに変換することにより、 $\alpha_v\beta_3$ に対する活性が約100倍増強された $\alpha_v\beta_3/\alpha_{IIb}\beta_3$ デュアル拮抗物質**2**を得ることに成功した。



さらに、化合物**2**の構造活性相関を詳細に解析しつつ構造展開を行い、活性が増強され、かつ溶解性も向上した化合物**3**、**4**を得ている。ところで、化合物**2**の水溶性は、0.1 mg/mL以下と低く、点滴注射剤として不十分であった。一方、化合物**3**、**4**の水溶性はそれぞれ0.6、1.3 mg/mLであり、点滴注射剤として許容できる水溶性を有している。

化合物**2**と**3**の水溶性の差は、分子極性だけでは説明できず、分子極性以外の要因も考察する必要があった。石川は、水溶性の高い化合物**3**の融点は、化合物**2**の融点より低い値であったことから、化合物**3**は化合物**2**に比べてパッキングエネルギーが低いために水溶性が向上していると考察した。さらに、化合物**3**の融点が低い理由を分子構造から考察した結果、化合物**2**の4-アミノピペリジン-1-イル安息香酸部分是对称構造であるが、化合物**3**はフッ素原子の導入により非対称性が增大してパッキングエネルギーが低くなっていると考えた。さらにこのことから、「化合物を非対称へ誘導化することにより結晶のパッキングエネルギーが低くなり、化合物の融点が低下し水溶性が向上する」との作業仮説を立て、化合物**2**の4-アミノピペリジンを非対称な複素環に変換することにより水溶性が向上するかを検証した。

化合物**2**の4-アミノピペリジンを非対称な含窒素飽和複素環に変換した結果、(3S)-アミノピペリジン誘導体**5**が $\alpha_v\beta_3$ に対して最強の活性を示した。得られた化合物**5**の構造活性相関を詳細に解析した結果、活性と溶解性の両面にすぐれた化合物**6**、**7**を得ることに成功した。化合物**5**、**6**、**7**の水溶性は約3 mg/mLであり、化合物**3**、**4**よりすぐれた水溶性を有している。また、水溶性のすぐれた化合物**5**は、化合物**2**より脂溶性が高く、融点は低い。よって、作業仮説「化合物を非対称へ誘導化することにより、化合物の融点が低下し水溶性が向上する」を検証することができたといえる。



Compound	R ₁	R ₂	IC ₅₀ (nM)				Water Solubility (mg/mL)
			α _v β ₃	α _{IIb} β ₃	VSMC ^a	hPRP ^b	
2	H	-	1.3	3.0	190	290	<0.1
3	F	-	0.36	0.21	48	37	0.6
4	OMe	-	0.19	0.44	110	130	1.3
5	H	Ph	0.48	0.56	31	83	3.5
6	F	Ph	0.23	0.78	16	290	2.8
7	H	2-Thienyl	0.25	0.40	52	99	3.3

^a VSMC: ヒト平滑筋細胞接着阻害活性

^b hPRP: ヒト血小板凝集抑制活性

イヌ虚血再灌流モデルでα_vβ₃/α_{IIb}β₃デュアル拮抗物質**4**を評価したところ、α_{IIb}β₃選択的拮抗薬よりも梗塞サイズを有意に縮小し、すぐれた有効性を示した。この結果は、α_vβ₃拮抗作用により再灌流障害を抑制できる可能性、さらにα_vβ₃/α_{IIb}β₃デュアル拮抗物質が動物モデルで梗塞サイズを著しく縮小することを世界で初めて示したものである。加えて、α_vβ₃/α_{IIb}β₃デュアル拮抗物質**3** - **7**は、良好なラット体内動態、安全性を有していた。またこれらの化合物は、α_{IIb}β₃拮抗物質の副作用である出血時間の延長を有効用量では示さなかった。それゆえ、α_vβ₃/α_{IIb}β₃デュアル拮抗物質**3** - **7**は急性虚血性疾患治療薬として期待され、さらなる高次評価に用いられている。

以上の業績は、医薬化学、創薬化学の分野に貢献するものと考えられ、博士（薬学）の授与に値するものと考えられる。