

[別紙2]

審査の結果の要旨

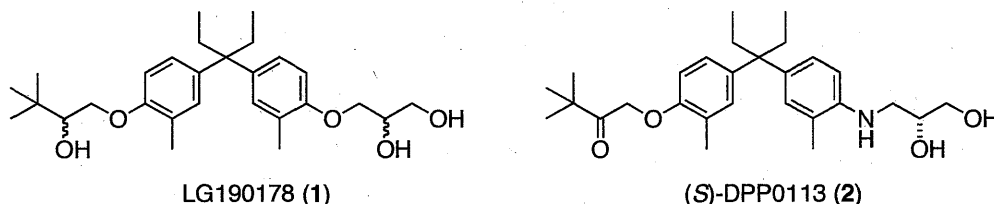
氏名 細田 信之介

ステロイド誘導体は強力かつ多彩な生理作用を有しており、医薬品に数多く用いられている。しかしステロイド骨格は置換基導入の位置に限られるため、誘導体展開には限界がある。また核内受容体への選択性が一般に低いこと、体内で代謝を受けやすいなどの問題点を有している。ターゲットタンパク質に合わせてデザインされた非ステロイド型誘導体も数多く報告されているが、ステロイド骨格以外の共通骨格はこれまでに存在していなかった。

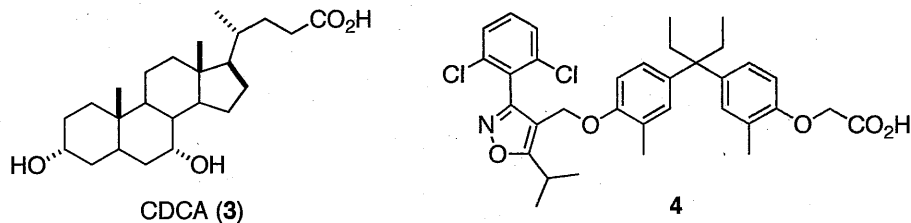
細田信之介は、ステロイド代替構造となるジフェニルペンタン骨格を見出し、この骨格を用いて各種生理活性物質の創製研究を行った。

1. 核内受容体リガンド共通構造としてのジフェニルペンタン骨格

細田は VDR リガンドとして知られていた 3,3-ジフェニルペンタン(DPP) 誘導体 **1** の構造展開を行い、VDR ではなくアンドロゲン受容体 (AR) へ選択的に結合する **2** を見出した。VDR, AR はいずれもステロイドをリガンドとして認識しうるため、DPP 骨格がステロイドに代わる核内受容体リガンドテンプレートになりうることを考え、他の核内受容体に対して DPP 骨格によるリガンド創製を試みた。



核内受容体の一種であるファルネソイド X 受容体 (FXR) も CDCA (**3**) などのステロイド誘導体を内因性リガンドとしているため、DPP 骨格による FXR リガンド創製が可能であると考えた。そこで既知の合成 FXR アゴニストである GW4064 のイソキサゾール構造を DPP 骨格に導入した化合物 **4** をデザイン、合成した。



4 は、内因性リガンドである CDCA (**3**, $EC_{50} = 11.7 \mu\text{M}$) を上回る強いアゴニスト活性を示した ($EC_{50} = 3.4 \mu\text{M}$)。さらに **4** は $10 \mu\text{M}$ にて他の核内受容体を転写活性化せず、FXR 選択的アゴニストであることを明らかにした。

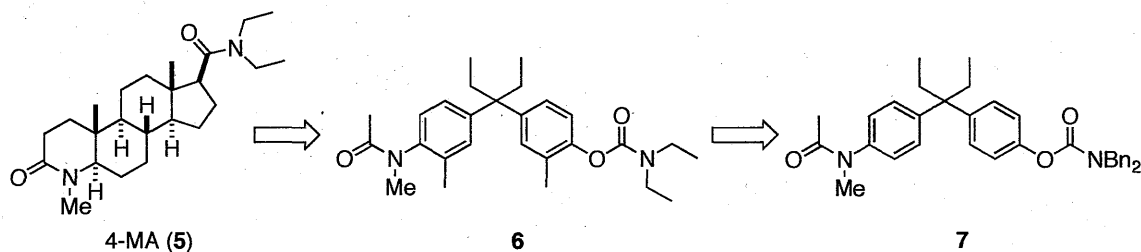
また同様の手法を用いて、同じく核内受容体であるエストロゲン受容体 (ER) およびプロゲステロン受容体 (PR) に対する DPP 型リガンドの創製にも成功した。これら DPP 誘導体は合成も容易であり、高い受容体選択性を示しているものも認められることから、DPP 骨格がステロイド骨格に代わる新たな核内受容体リガンド共通テンプレートとして機能することが示唆された。

2. DPP 骨格による 5 α 還元酵素阻害剤の創製

DPP 骨格がステロイド代替骨格として機能するならば、核内受容体以外のターゲットタンパク質にも有用なテンプレートになりうることを期待される。そこでステロイド型阻害剤が知られている 5 α 還元酵素 (5 α R) に着目し、DPP 骨格による阻害剤創製を試みた。

5 α R はステロイド産生酵素の一つであり、特にテストステロンの代謝活性化酵素として重要である。テストステロンの活性本体であるジヒドロテストステロン (DHT) の産生が過剰になると、前立腺肥大症や男性型脱毛症が増悪することが知られている。フィナステリドなどの 5 α R 阻害薬は DHT の産生を抑制するため、これらの疾患の治療薬として臨床適用されている。

既知のステロイド型 5 α R 阻害剤 4-MA (5) を基に、DPP 型阻害剤 6 をデザインした。更に構造最適化を行った結果、5 α R 競合阻害を示す 7 (IC₅₀ = 0.84 μ M) を見出した。これにより、DPP 骨格が核内受容体以外のターゲットに対してもステロイド代替骨格として機能しうることを示された。



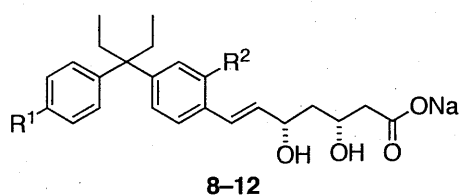
3. DPP 骨格による HMG-CoA 還元酵素阻害剤の創製

HMG-CoA 還元酵素 (HMGR) はコレステロール生合成経路における律速酵素である。スタチン系と総称される既存の HMGR 阻害薬は、コレステロール生合成を抑制し肝細胞 LDL 受容体の発現量を増加させるため、血中コレステロールの取り込み量が増大してこれを低下させる。

フルバスタチンを含むスタチン類の主要なファーマコフォアは *p*-フルオロフェニル基とメバロン酸類似側鎖であるとされている。そこで細田は fragment-based drug design (FBDD) および focused library の手法をも取り入れ、ステロイド代替骨格となる DPP 骨格へこれらのファーマコフォアを導入することで、新規構造を有する HMGR 阻害剤の創製を試みた。

合成した DPP 型誘導体についてマウス肝マイクロソームを用いた阻害試験を行ったところ、R² 無置換の 8 は阻害活性を示さなかったが、R² にイソプロピル基を導入した 9 には阻害活性が認められたことから、R² への疎水性置換基の導入が活性向上に必須であることが示唆された。フルオロフェニル基の導入位置を検討した結果、R² に導入した 12 が最も高い活性を示した (IC₅₀ = 0.15 μ M)。

DPP誘導体のHMGR阻害活性



| Compound | R ¹ | R ² | IC ₅₀ (μM) |
|----------|----------------|----------------|-----------------------|
| 8 | F | H | N.A. |
| 9 | F | <i>i</i> Pr | 2.2 |
| 10 | H | <i>i</i> Pr | 1.8 |
| 11 | H | Ph | 0.85 |
| 12 | H | 4-F-Ph | 0.15 |

以上のように、FBDDの手法を用いDPP骨格に既知のフラグメントを導入することで、新規骨格を有するHMGR阻害剤の創製に成功した。この結果は、DPP骨格がFBDD手法に対しても有効に機能しうる、汎用性の高い骨格であることを意味している。

以上細田は、ステロイド骨格をマルチテンプレートであると捉えた上で、より医薬化学的に扱いやすい代替構造としてDPP骨格を見出した。各種核内受容体に対するリガンドやステロイド代謝酵素阻害剤の創製を行い、DPP骨格がステロイド骨格に代わるマルチテンプレートとして、またFBDDにおけるテンプレートとして機能しうることを実証した。これらの手法はリード化合物の効率的創出を実現するための新たな創薬手法になりうることから、本研究結果は医薬化学の発展に有意に貢献するものであり、博士(薬学)の授与に充分値するものと認められる。