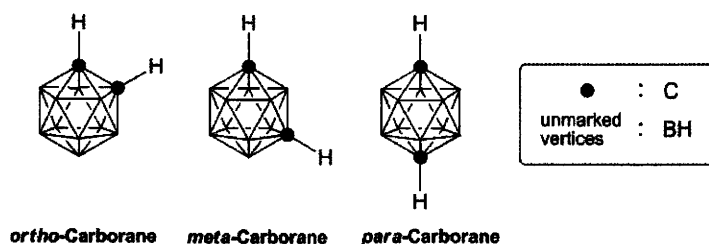


[別紙2]

審査の結果の要旨

氏名 藤井晋也

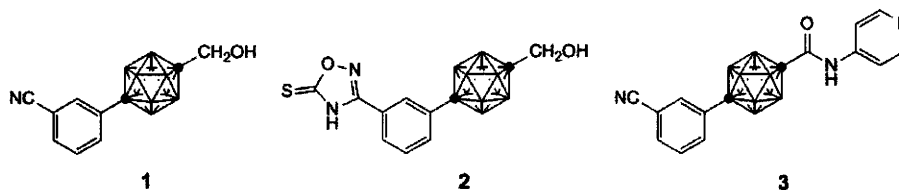
医薬品の部分構造の多くは疎水性構造で構成されており、医薬品の開発を行う上で疎水性構造の差異は重要な意味を持つ。しかし一方で、実際の医薬品開発においては炭化水素以外の疎水性構造が用いられる例は少なく、新規疎水性構造の探索は現在の医薬化学における大きな課題である。藤井晋也は、安定で疎水性を有する含炭素ホウ素クラスター「カルボラン」に着目し、カルボランを骨格構造として利用したアンドロゲン受容体およびビタミンD受容体の各リガンドの創製を行い、カルボランの生理活性化合物の疎水性骨格としての可能性について検討した。



1. アンドロゲン受容体リガンドの創製

核内受容体であるアンドロゲン受容体 (AR) は、男性ホルモン受容体として男性生殖機能の発達、筋および骨量の恒常性維持など種々の生理作用を担う。AR リガンドは主に前立腺癌治療薬として開発されているが、構造多様性に乏しく、新規骨格を有するリガンドの開発が求められている。藤井はまず、既存のリガンドの極性構造要素をカルボラン上に配置した化合物群を設計、合成し、その生理活性を評価した。その結果、フェニルカルボラン誘導体 **1** 等が強い AR アンタゴニスト活性を有することを見出した。また **1** をリードとして AR リガンドの新規極性構造の探索を検討した結果、**2** 等が強い結合親和性を示し、1,2,4-オキサジアゾール-5-チオン構造が AR リガンドの新規極性構造として機能することが示唆された。

一方 AR アンタゴニストの創製においては、化合物に対し耐性を獲得した前立腺癌細胞における変異 AR への活性が問題となる。化合物 **1** も、変異 AR を有する前立腺癌細胞株 LNCaP に対してはアンタゴニストではなくアゴニストとなることが示された。そこで藤井は **1** をリードとし、変異部位の近傍に位置すると考えられるリガンド側の部分構造に種々の置換基を導入することにより、LNCaP 細胞に対してもアンタゴニスト活性を示す新規 AR アンタゴニストの創製を検討した。その結果、複素環アミド構造を有する化合物 **3** 等が LNCaP 細胞のアンドロゲン依存的な増殖を有意に抑制し、アンタゴニストとして機能することを見出した。

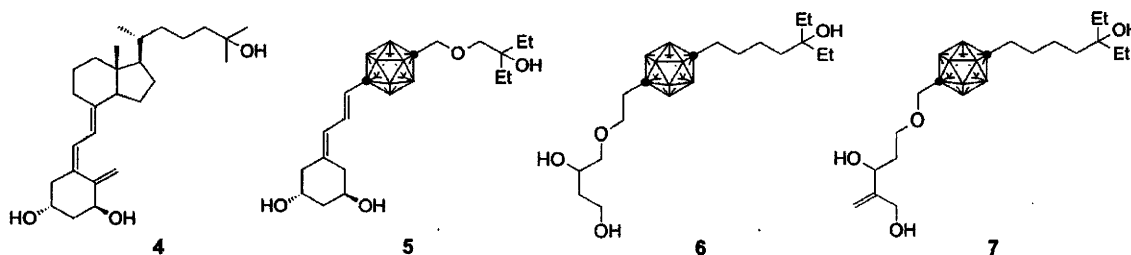


このように、カルボランを AR リガンドの疎水性骨格として利用することにより、高活性アンタゴニストの創製、AR リガンドの新規極性構造の探索、変異 AR へのアンタゴニストの創製に成功した。これらの知見は新規 AR リガンド創製へ寄与するとともに、カルボランが疎水性骨格として一般に適用しうることを示唆している。

2. ビタミン D 受容体リガンドの創製

ビタミン D 受容体 (VDR) は $1\alpha,25$ ジヒドロキシビタミン D_3 (4) を内因性リガンドとする核内受容体であり、血中カルシウム濃度の制御、骨代謝や免疫など多彩な作用を担う。VDR リガンドの研究は、これまで 4 の誘導体を中心に展開されてきたが、4 の有するセコステロイド骨格に起因する不安定性により、その応用範囲が限定されている。一方で VDR はセコステロイド骨格に対する構造要求性が高く、セコステロイド骨格を持たない、いわゆる非セコステロイド型 VDR リガンドの開発例は少ない。藤井はカルボランを疎水性骨格として利用することにより、新規非セコステロイド型 VDR リガンドの創製を検討した。

まず、4 の疎水性骨格であるステロイド CD 環構造部位をカルボランに置き換えた 5 に代表される一群の化合物を設計、合成した。4 はヒト前骨髄急性白血病細胞 HL-60 に対して高い分化誘導能を示し、高活性の VDR リガンドとして機能することが示された。次に、2つの水酸基を有する環構造を鎖状構造に展開した 6 等を合成し、その活性の評価したところ、6 は 5 と同程度のビタミン D 活性を示した。6 は自由度の高い構造でありながらリードと同等の活性を保持し、その結合様式に興味を持たれたため、受容体との複合体 X 線構造解析により結合様式を考察した。その結果、受容体のリガンド結合ポケットにおいて、カルボランが 4 の CD 環部位と同様の空間を占め、また 6 の 3つの水酸基は 4 の場合と同様の受容体との水素結合を形成していることが示された。藤井はさらにこの X 線構造を基にして高活性化合物の創製を検討し、ジオール部位への修飾により 4 と同等の活性を有する 7 の創製に成功した。7 は非セコステロイド型 VDR リガンドとしては現在のところ最も高い活性を有する化合物のひとつである。



このように、カルボランを疎水性骨格構造として利用することにより、4の活性に比肩する高活性の非セコステロイド型 VDR リガンドの創製に成功した。このことは、今後の非セコステロイド型 VDR リガンドの創製に大きく寄与するものである。

以上の通り藤井は、カルボランの特性を利用して AR および VDR の各受容体について斬新な新規高活性リガンドの創製に成功し、カルボランが生理活性化合物の疎水性骨格として一般的に応用可能で有益なファーマコフォアであることを示した。また、X線構造解析の結果はカルボランと受容体表面の相互作用を直接観測した初めての例である。これらの知見は今後のカルボランおよび疎水性構造の医薬化学に大きく貢献するものであり、本研究成果は博士（薬学）の授与に相当すると判断した。