

審査の結果の要旨

氏名 清水 寿 通

キナーゼと呼ばれる一群の酵素が生体内に存在し、生体機能の恒常性に決定的な役割を担っている。その過剰発現は発癌、免疫異常、組織線維化等多くの疾患の原因になることが知られている。清水寿通は、FGR-R2 阻害剤および TGF-β RI 阻害剤に関する研究で、以下に記す非常に興味深い成果を上げた。

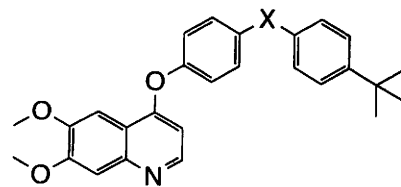
I. FGF-R2 チロシンキナーゼ阻害剤の創出

塩基性線維芽細胞増殖因子 (basic Fibroblast Growth Factor、bFGF) は血管内皮細胞や線維芽細胞などに対し、細胞増殖能および遊走促進能を有し血管新生、創傷治癒などに関わっていることが知られている。また、特に胃癌においては、スキルス胃癌など分化度の低い癌を中心に、bFGF の受容体ファミリーに属する FGF-R2 の過剰発現およびその予後の悪さとの相関が報告されている。従って FGF-R2 のシグナルを阻害する化合物は各種疾患の治療薬、特に低分化型胃癌における治療効果が期待できるが、阻害剤に関する報告は少ない。さまざまな医薬化学研究の結果、ベンゾフェノン誘導体 1 (表 1) の構造を一部変換した化合物 2 (表 1) は非常に低濃度から用量依存的に FGF-R2 シグナルを阻害することを見出した。

本成果を基に、化合物 2 の誘導体を種々合成することで、構造活性相関、構造代謝安定性相関を検討し、化合物最適化を行い化合物 2 から *in vitro* の活性を著しく低下させることなく、代謝安定性に優れた化合物 3 を得ることに成功した。(図 1)

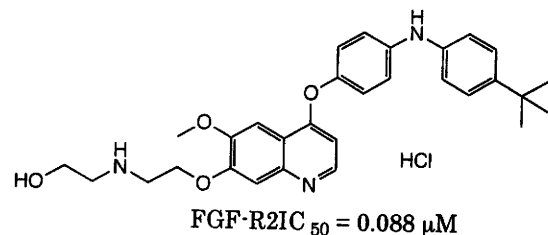
化合物 3 は、細胞評価系において PDGFR ファミリー選択的なキナーゼ阻害活性を示した。また、化合物 3 はラ

表1 リード化合物の構造及び阻害活性



Comp	X	<i>in vitro</i> (IC ₅₀ , μM)
1	CO	0.19
2	NH	0.040

図1 化合物 3 の構造式及び阻害活性

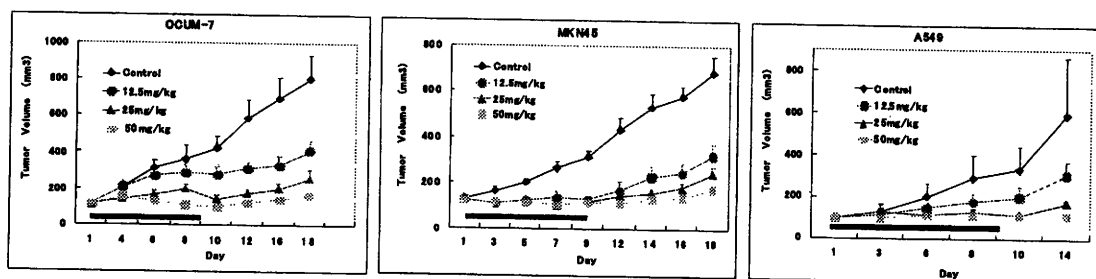


ット、及びヒト肝ミクロソームに対する安定性も優れており、また、注射用蒸留水、局方試験液第1液に対する溶解度も高く、薬物として優れた物理的特性を有していることが確認できた。

化合物3は、*in vitro*細胞増殖抑制作用評価系において、FGF-R2シグナルに依存した癌細胞の増殖を選択的に抑制した。

更に化合物3は、ヒト癌細胞を用いた *in vivo* マウス xenograft モデルにおいて、経口投与により、FGF-R2 を発現する癌細胞のみならず、発現しない癌細胞においても用量依存的にその増殖を抑制することが判明した。(図2) 清水寿通は化合物3の有する VEGFR 阻害活性により、血管新生が阻害されたため FGF-R2 発現の低い癌細胞を用いた動物モデルでも抗腫瘍効果が見られたものと考察している。

図2 各種癌細胞に対する増殖抑制効果



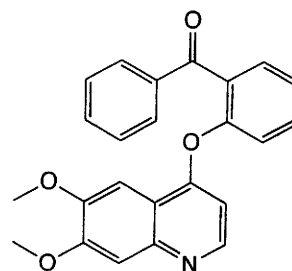
II. TGF-β RI キナーゼ阻害剤の創出

TGF-β (Transforming Growth Factor-β) は、細胞の増殖分化、組織障害後の修復や再生を調節する生体にとって極めて重要なサイトカインである。そのシグナルの破綻は、様々な疾患の発症および進展に繋がることが知られている。その中で腫瘍への関与も多数報告があり、TGF-β を阻害することは、癌転移および癌細胞増殖の抑制に有効であると考えられる。

清水寿通は、広範な医薬化学研究の結果、化合物4を見出し、本化合物の周辺誘導体を合成し、より低分子量で高活性を示す化合物7を得ることに成功した。

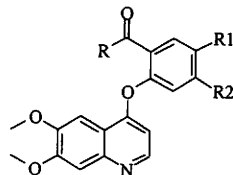
(表2) この化合物は、アセトフェノン4、5位にそれぞれメチル基を有することで TGF-β RI に特異的なポケットをうまく利用することができ、高活性化を実現すると同時に、同じキナーゼファミリーに属する Src に対するキナーゼ選択

図3 化合物4の構造式



性を出すことにも成功している。(表2) 本研究で見出された化合物は、これまでに報告されている TGF- β RI キナーゼ阻害剤と構造的に極めて異なり、本研究における構造活性相関は、TGF- β RI の蛋白構造やシグナル伝達の解明に有用な情報を提供したと考える。

表2 代表的化合物とキナーゼ阻害活性



compd	R	R1	R2	TGF- β ELISA IC ₅₀ (μ M)	c- <i>Src</i> kinase IC ₅₀ (μ M)	ALK5 kinase IC ₅₀ (μ M)
4	Ph	H	H	4.7	4.5	16
5*	Ph	Me	H	0.64	1.7	2.7
6	Me	Me	H	2.3	8.4	4.4
7	Me	Me	Me	0.37	13	0.63

*; hydrochloride salt was used.

これらの研究成果は、新薬開発における重要な貢献であり、博士(薬学)論文に十分値する内容を有すると判断した。