

審査の結果の要旨

氏名 望月 明慶

望月明慶は活性化血液凝固第十因子 (Factor Xa、以下FXaと省略) の阻害剤に関する研究を行った。

血栓症は最悪の場合には死も招く重大な疾患である。血栓は形成部位により動脈血栓と静脈血栓に分かれ、一般に静脈血栓には抗凝固薬が処方される。ワルファリンは唯一の経口抗凝固薬であるが、様々な問題点を有する事から安全で使いやすい経口抗凝固薬の登場が待たれてきた。抗凝固薬の創薬標的は血液凝固カスケード内に複数存在するが、外因系と内因系の合流点に位置するFXaは血小板の活性化に直接影響しない事から、この阻害剤が開発できた暁には、出血リスクの低い抗凝固薬に成り得ると予想される。望月はこのFXaに着目し、阻害剤の開発研究に着手した。

同氏はFXaの活性部位の構造、特にサイト1 (S1) とサイト4 (S4) に着目し、はじめにそれぞれのサイトに結合する化合物を種々合成し、見込みのあるリガンドを獲得した。次に各々のリガンドを結びつけるスペーサーの検討を行い、ペペリジンジアミンを間に介した化合物群に高活性体がある事を見出した。高活性な化合物を獲得するためには、スペーサーによりS1とS4の両リガンドを適切な長さで角度でL字型、もしくはV字型に固定する事が重要であるとの知見を得た。このスペーサーの検討と同時進行で、S1およびS4リガンドについても最適化研究を行い、S1リガンドにはクロロチオフエン、S4リガンドにはチアゾロピリジン誘導体を有する化合物が優れた活性を示すことを見出した。開発した化合物は強力な抗凝固活性を示し、ラットおよびサルへの経口投与試験で良好な血中抗FXa活性を有し、サルでの血中暴露量も比較的高かった。しかしながら、中性領域での溶解性、ヒト肝ミクロソーム中での代謝安定性の改善が課題として浮かび上がってきた。

FXaと開発候補化合物 (リガンド) のX線複合体解析を行い、再度活性部位でのリガンドの結合様式を精査した。構造解析に基づいて、スペーサー、S1リガンドおよびS4リガンドを詳細に再検討した結果、スペーサー部位ではベンゼン環誘導体を有する化合物で溶解性および代謝安定性が向上し、サルを用いた経口投与試験で持続性を有する活性化化合物を見出した。次にS1リガンドについての検討を行った。一般に、S1リガンドのチオフエン環は時間依存性CYP阻害、求電子反応性代謝物の生成など代謝、安全性面で懸念すべき構造である事が知られている。X線結晶解析の結果を再度精査し、このチオフエ

ン環を他の芳香環へ変換可能かを検討した。リバーアミドとアルキル鎖の延長を同時に実施すれば、FXaのGly218カルボニル酸素との水素結合、チオフェン環の置換基であるクロル基と脂溶性の窪みとの相互作用が保持され、変換可能と予想できた。合成した結果、強力なin vivo活性と高い代謝安定性を保持した化合物を見出した。S1リガンドの変換に伴い、X線結晶解析からスペーサー部位の構造面での微調整も必要であることが明らかになり、スペーサーのベンゼン環にカルボン酸を導入するなどの改変も行った。

開発候補化合物は高いAUCと比較的高い24時間後の血中濃度 (C_{24h}) を示した。 C_{max} と C_{24h} の差が小さく、なだらかな血中濃度推移すなわち血中濃度変動が小さい事は、抗凝固薬にとって確実な薬効と副作用である出血のリスク軽減が期待できる。

上記研究は、structure based drug designによる創薬研究であり、抗凝固薬に関連するFXa阻害活性を有する開発候補化合物の創出に成功した望月の成果は、博士(薬学)の学位の取得に値する優れた研究と評価された。