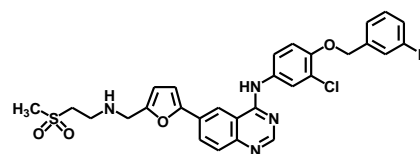


審査の結果の要旨

氏名 鈴木 尚之

鈴木尚之は「新規 EGFR・Her-2 デュアル阻害剤の創薬研究」と題し、以下の研究をおこなった。

受容体型チロシンキナーゼである、上皮成長因子受容体 EGFR (ErbB1) および Her-2 (ErbB2) は、幅広い種類の癌細胞の増殖、浸潤、転移に重要な役割を担っていることから、これら受容体を阻害する化合物は有望な抗癌剤として注目されている。鈴木は、EGFR と Her-2 を同時に阻害するデュアル阻害剤 Lapatinib (図 1) に着目し、Lapatinib を起点とした構造活性相関研究により、有効性の高い新たな EGFR・Her-2 デュアル阻害剤の創製を目指した。



Lapatinib
(GSK)
EGFR・Her-2阻害剤
乳癌
図1

既に承認されている 3 つの低分子 EGFR 阻害剤(Lapatinib, Erlotinib, Gefitinib)の構造から、EGFR・Her-2 デュアル阻害剤には、①4-アニリノキナゾリン骨格、②キナゾリン 6 位置換基(スペーサー+極性基)、③アニリンパラ位の脂溶性置換基という 3 つのファーマコファが必要であると考えた。しかし、EGFR ある

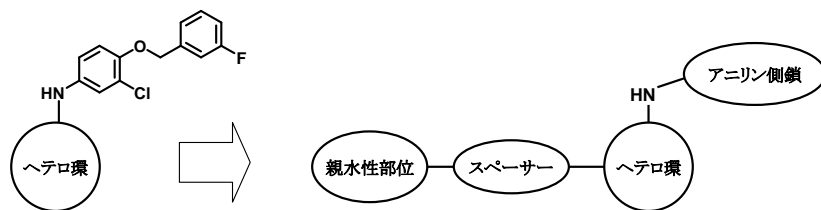


図 2

いは Her-2 阻害作用を有するキナゾリン誘導体は、既に特許が多数出願されていたことから、キナゾリン構造を保持しながら新たな阻害剤を創出することは、困難が予想された。そこで鈴木は、母核をキナゾリン以外のヘテロ環構造に変換することで、薬物動態や安全性の向上した新規な阻害剤の創製を目指した。ヘテロ環骨格については、

アニリン側鎖を Her-2 阻害活性に

有利な Lapatinib 側鎖に固定して探索し、そこで見出された構造に対し、アニリン側鎖やスペーサー、親水性官能の最適化を検討する方針を定めた(図 2)。

アニリン側鎖を Lapatinib に固定したヘテロ環骨格の探索を実施した結果、ピリミジン誘導体が、比較的良好な EGFR・Her-2 デュアル阻害活性を示すことを見出した(図 3)。4-アニリノピリミジン誘導体は、EGFR あるいは Her-2 阻害剤としては新規の構造であったことから、母核としてピリミジン構造を採用することに決め、次に 6 位の置換基効果を検討した。その結果、6-メチルピリミジン体が、高い EGFR・Her-2 デュアル阻害活性を示すことが明らかとなった(図 3)。ピリミジン 6 位は、メチル基より大きな置換基では活性が大きく低下することから、周辺は空間的余裕が小さいと考えられた。一方で、5 位はエチル基を導入しても、活性が保持されたことから、ファーマコファの一つであるスペーサー構造については、5 位に導入することが可能と考え、検討を進めた。

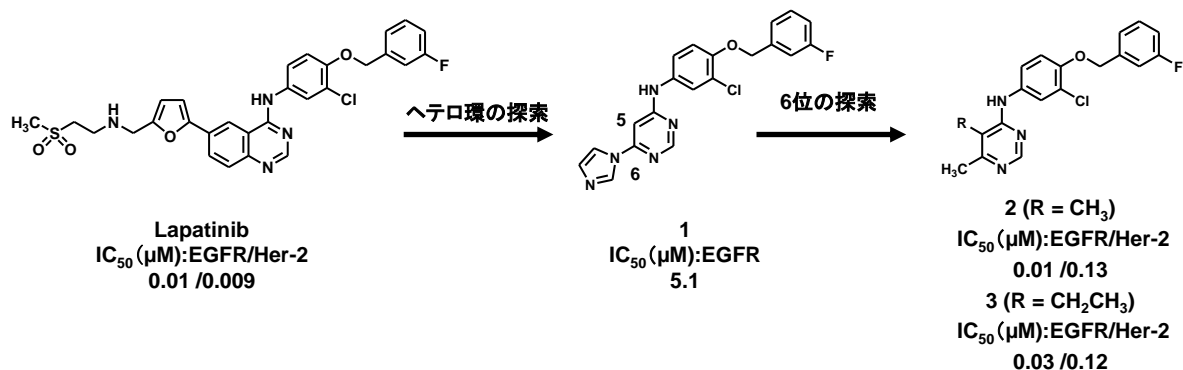


図 3

スパーサー構造については、EGFRとLapatinibとの共結晶から、平面的な置換基が適していると考え、アルケンおよびアルキン構造について検討を行い、脂肪族アルキン体 **3** およびアクリルアミド体 **4** が、高い EGFR・Her-2 デュアル阻害活性を示すことを見いだしたが、乳癌細胞の 1 種である BT474 細胞に対する *in vitro* 抗腫瘍活性は、 IC_{50} 値が約 $1\mu M$ と、酵素阻害活性との乖離が大きかったことが判明した(図 4)。一方、フェニルアルキン体 **5** およびスチレン体 **6** は、活性が中程度でありながら、EGFR、Her-2 阻害活性と BT474 阻害活性の乖離が小さかった。そこで鈴木は、酵素系と細胞系の乖離が最も小さいフェニルアセチレン誘導体について、更に最適化を進めた結果、Lapatinib と同等以上の *in vitro* 抗腫瘍活性を示す化合物 **7** および **8** を見出した(図 4)。

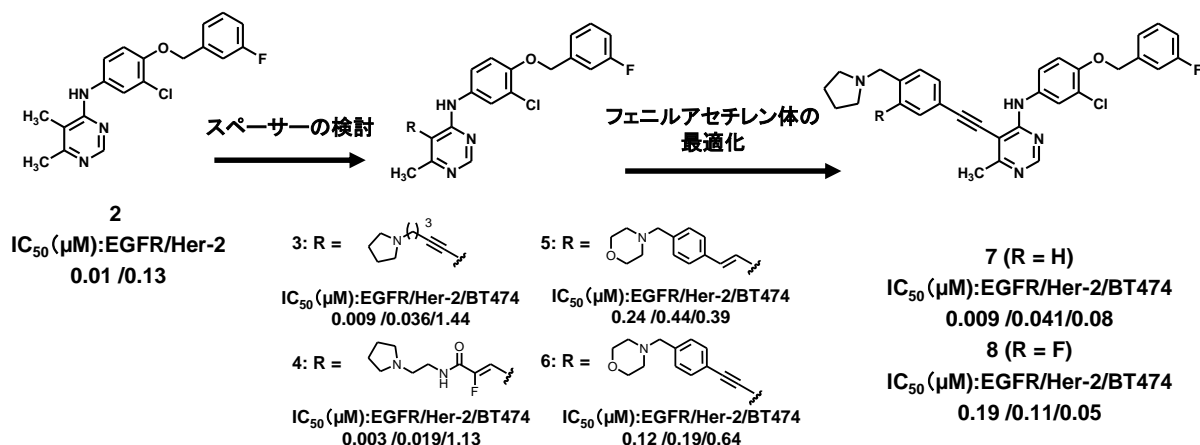


図 4

最も抗腫瘍作用が強かった化合物 **8** は、全体的に良好な薬物動態特性を示した。またマウスを用いた *in vivo* モデルでは、 20 mg/kg の経口投与において、Lapatinib と同等の抗癌作用を示すことが明らかとなった(癌細胞増殖抑制率:化合物 **8** = 44%、Lapatinib = 43%)。

以上鈴木は、抗癌薬を指向した新規 EGFR・Her-2 デュアル阻害剤の創薬研究を行い、Lapatinib より *in vitro* 抗腫瘍活性と薬物動態特性が改善し、良好な *in vivo* 抗癌作用を有する新規ピリミジン誘導体 **8** を見出した。本研究成果は、有効な抗癌作用を示す新規デュアル阻害剤の創薬研究における化学的基礎基盤を提供するものと考えている。

以上の業績は、薬学分野における医薬品化学の進歩に有意に貢献するものであり、薬学(博士)の授与に値するものと考えられる。