





# 学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第1696号	氏 名	浅場 絢ヌネツ
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 東京理科大学教授 (副査) 北里大学教授	牧野 一石 長光 亨 内呂 拓実 藤井 秀明	   
〔論文題目〕 「抗乾癬作用を有する新規 MALT1 阻害薬の創製研究」			
〔論文審査結果の要旨〕 乾癬は慢性の自己炎症性皮膚疾患であり、世界人口の2～3%が罹患していると推定されている。主な薬物治療法としては、免疫抑制剤やサイトカインを標的とする生物学的製剤などがあるが、望ましくない副作用や高い製造コストなどの課題を抱えており、代替となる治療薬ニーズが高まっている。このような背景下、浅場氏は、MALT1 プロテアーゼ活性を阻害すると乾癬に関する遺伝子変異が報告されている CARD14 の変異体の異常発現によって誘導されるサイトカインやケモカインが減少することが報告されていること、ヒト遺伝子発現情報データベース GEO を用いて健常人・乾癬患者皮膚における MALT1 遺伝子の発現についての自社解析から乾癬患者皮膚の病変部位で特異的に MALT1 遺伝子が高発現していることを見出したことを基に、乾癬治療薬として MALT1 阻害薬の創製に着手した。 まず、アロステリック阻害剤として報告されているチオリダジンと MALT1 タンパク質の複合体の構造解析結果を基にドッキングシミュレーションを行い、ヒット化合物 1 (阻害活性 $IC_{50} = 3.43 \mu M$ ) を見出した。ヒット化合物 1 を3つの部分 (1位フェニル部分、3位アミド部分、および5位フェニル部分) に分割して、各々の部位に関して構造変換を行った。その結果、1位および5位フェニル部分は構造的に許容できる範囲が狭く4-クロロフェニル基が適していること、3位アミド部分は構造変換の許容範囲が広いことが明らかとなった。アミド部分を検討した結果、 <i>N</i> (アミノエチル) 基を導入すると阻害活性が大きく向上することを見出し、良好な MALT1 阻害活性を示す化合物 32 (阻害活性 $IC_{50} = 0.490 \mu M$ ) を見出した。化合物 32 は、NF- $\kappa$ B 活性化阻害作用、IL-2 産生抑制作用を示すこと、MALT1 基質である CYLD の分解を抑制すること、カスパーゼ-3、-8、-9 に対しては阻害活性を示さず、速度論的解析より MALT1 に対する選択的な非競合的阻害剤であることが明らかとなった。しかし乾癬モデルマウスにおいて、化合物 32 を腹腔内投与した場合には効果が認められたものの経口投与では効果が認められなかった。			

そこで経口活性改善を目的に、構造変換の許容性が高い3位アミド部分の更なる変換に取り組んだ。具体的には、化合物 32 に代表されるピラゾール-3-カルボキサミド型の化合物から *N* ((ピラゾール-3-イル) メチル) アミド型の化合物に変換することにより、アミドカルボニルの位置を変換した化合物を設計・合成した。その結果、ピラゾール-3-カルボキサミド型の化合物とは構造活性相関が異なるものの、強力な MALT1 阻害活性を示すことが判明した。詳細な検討の結果、フェニルアセトアミドを導入することにより MALT1 阻害活性が向上すること、アミド構造に変わる構造としてスルホニルグアニジン構造が有効であることを見出したが、代謝安定性に問題が残る結果となった。代謝部位としてベンジル位が想定されたため、重要ファーマコフォアと考えられたフェニル基をスルホニル基の置換基として導入することにより、MALT1 阻害活性は維持しつつ代謝安定性を確保することに成功した。最適化された化合物 68 は、高い MALT1 阻害活性 ( $IC_{50} = 0.093 \mu M$ )、高い代謝安定性 ( $CL_{int}(\text{mouse}) = 0.004 \text{ mL/min/mg}$ ,  $CL_{int}(\text{human}) = 0.011 \text{ mL/min/mg}$ )、MALT1 基質である CYLD の分解抑制作用を示した。また、マウスにおける生物学的利用率は約 40% であり、経口投与でも十分な血中濃度に達することが期待された。実際、乾癬モデルマウスに化合物 68 を経口投与したところ、用量依存的な抗乾癬作用が認められた。

最後に、化合物 68 の結合様式を検討したところ、最初のスクリーニングで使用したチオリダジンとは結合様式が異なり、別のアロステリック阻害剤である MLT-747 と同じような結合様式であることが推定された。

以上、浅場氏はアロステリック阻害剤であるチオリダジンと MALT1 タンパク質の複合体の構造情報を基にヒット化合物を見出し、系統的な誘導化を行い、3位アミド部分が構造変換の許容性が高いことを見出した。3位アミド部分の詳細な構造活性相関研究を展開し、経口投与においても抗乾癬作用を示す化合物を取得するに至った。これらの成果は、今後の乾癬治療薬の開発に繋がるものであり、博士(薬科学)の学位に十分値するものと判断し、学位審査を合格と判定した。