





学位論文審査報告書

報告番号	北里大 乙 第 1701 号	氏 名	梶田 雄一
論文審査担当者	<div> (主査) 長光 亨  </div> <div> (副査) 廣瀬 友靖  </div> <div> (副査) 藤井 秀明  </div> <div> (副査) 牧野 一石  </div>		
<p>〔論文題目〕</p> <p>「3-(1-ピペリジニル)ピリジン構造を有する新規コレステロール 24 ヒドロキシラーゼ (CH24H) 阻害剤の創製」</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>コレステロール 24 ヒドロキシラーゼ (CH24H) はコレステロールの 24 位を酸化して 24<i>S</i>-ヒドロキシコレステロール(24HC)に変換する酵素であり、脳内コレステロールの恒常性維持に関連する。近年、CH24H とアルツハイマー病やてんかん発作などとの関連が報告されており、CH24H 阻害剤は抗てんかん剤として期待されている。今までに CH24H 阻害活性を有する化合物については複数知られているが、そのほとんどが非選択的な阻害剤であり、唯一ソチクレスタットが選択的な CH24H 阻害剤として知られている（現在、第Ⅱ相臨床試験実施中）。梶田氏は、CH24H が関与する薬理作用の詳細な検証を進めるために、ソチクレスタットとは構造の異なる CH24H 阻害剤の開発に着手した。ソチクレスタットと構造的に異なることにより、1) ソチクレスタットが有する未知のオフターゲット作用の潜在的リスクを回避できる、2) 結合様式や結合カイネティクスが異なることに起因する新たな薬理プロファイルを見出せる、3) ソチクレスタットと併用することにより、オフターゲット作用を相対的に減弱させる、ことなどが期待できるからである。</p> <p>まず、ソチクレスタットと結合様式が異なる CH24H 阻害剤として、チオペラミドを選択した。チオペラミドと CH24H の共結晶構造を基に、1) チオペラミドでは利用されていないヘリックス F 下方の脂溶性空間を利用すること、2) 水素結合に関与しているチオペラミドのチオ尿素を、より強固な水素結合が期待できる尿素に変更すること、3) 共結晶におけるチオペラミドのシクロヘキサン環の立体配座位に注目し、シクロヘキシル基をシクロプロピル基に変換することを基本方針として化合物設計を行い、リード化合物として 4-フェニル-3-ピペリジニルピリジン誘導体を見出した。見出したリード化合</p>			

物と CH24H との共結晶構造解析の結果、ヘリックス F 下方の脂溶性空間を利用している以外はチオペラミドの結合様式と酷似していることが明らかとなった。しかし、CH24H と同じ CYP ファミリー酵素の一つである CYP3A4 に対しても強い阻害活性 (83% at 10 mM) を示した。

そこで、分子全体の脂溶性を低減させることで CYP3A4 に対する結合性を減弱させると共に、分子の適切な位置に CH24H のアミノ酸残基と相互作用できる置換基を導入することにより CH24H との結合性を向上させることを試みた。まず、リード化合物の 4-フェニルピリジン骨格を、より極性の高い骨格に変換した。その過程において、化合物の脂溶性と CYP3A4 阻害活性の間には正の相関があり、期待した通りに CYP3A4 阻害活性の低減には化合物の脂溶性の低下が有効であることを確認した。また、当初、重要な構造であると考えていた *N*-シクロプロピルアミン構造を *N,N*-ジメチルアミン構造に変換すると CH24H 阻害活性が向上すること、すなわち、リード化合物と CH24H との共結晶構造解析において観察されていたアミド N-H 部分と CH24H との水素結合はそれほど強固ではなく、*N,N*-ジメチルアミン構造に変換することにより得られる脂溶性相互作用の方が CH24H 阻害活性には効果的であると考えられることを見出した。その後の最適化においては、*N,N*-ジメチルアミン構造は保持するとともに、LLE (ligand-lipophilicity efficiency、阻害活性や親和性から脂溶性の影響を除いたドラッグライクネスの指標の一つ) 値を指標にして CYP3A4 阻害の低減に取り組んだ。その結果、4-(4-メチルピラゾール-1-イル)ピリジン骨格が有効であることを見出した。最終的に見出した化合物の CH24H 阻害活性はソチクレスタットと同程度の一桁 nM オーダー、CYP3A4 阻害活性は 21% at 10 mM であり、十分な選択性が示された。他の CYP ファミリー酵素 (CYP2C8、2C9、および 2D6) に対しても、ほとんど阻害活性を示さなかった。CH24H との共結晶構造解析の結果、当初計画した通りにソチクレスタットは異なる結合様式を示した。最終的に見出した化合物は、マウス経口投与において十分な脳内移行性を示し、投与 8 時間後においても CH24H 阻害活性の IC₅₀ 値以上の脳内濃度を示し、体内動態も良好であった。最終化合物を 3 日間連続投与すると、脳内の 24HC を優位に低下させた。

以上、梶田氏はソチクレスタットと結合様式が異なるチオペラミドと CH24H の共結晶構造を基に化合物設計を行った。得られたリード化合物は強い CYP3A4 阻害活性を示したが、化合物の脂溶性を低下させるという指針に従い、また LLE を指標に利用することにより化合物の最適化を実施して、ソチクレスタットとは構造が異なり、CYP ファミリー酵素に対してもほとんど阻害活性を示さない経口活性を有する CH24H 阻害を見出した。本化合物は新たな医薬品候補になるばかりでなく、CH24H が関与する詳細な薬理作用解明のための有用なツール化合物になることが期待できるものであり、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。