





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 1702 号	氏 名	河合 翔太
論文審査担当者	<div> <div>(主査) 教授 藤井 秀明</div> <div>(副査) 教授 牧野 一石</div> <div>(副査) 教授 長光 亨</div> <div>(副査) 教授 田中 信忠</div> </div> <div>     </div>		
<p>〔論文題目〕</p> <p>「新規テルアリアル型およびクロメノピリジン型リードスルー誘導薬の創製研究」</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>希少疾患は約 7,000 種類存在するが、有病率が低いため疾患の全体像が明らかなものは僅かである。また発症機序などに対する知見も乏しく有効な治療法は限定的であり、新たな治療薬の開発が求められている。希少疾患の約 7 割が遺伝性疾患であり、更にそのうちの約 11% がナンセンス変異に由来するとされている。ナンセンス変異は、正常な終止コドンより上流において点変異によってアミノ酸をコードするコドンが終止コドン（未熟終止コドン）に変化することである。未熟終止コドンにより翻訳が早期に終結してしまうことで、正常のものより短く機能を有さない不安定なタンパク質が生成してしまうため、酵素等の重要なタンパク質が欠損した状態になり疾患の発症につながる。これに対して、リードスルー誘導薬は、未熟終止コドンを読み飛ばすことで完全長のタンパク質の発現を回復させることができる化合物であり、欠損したタンパク質機能の回復が期待できることから、ナンセンス変異による疾患に対する治療薬候補として注目されている。ムコ多糖症Ⅰ型もその様な希少疾患の一つで、主に <i>IDUA</i> 遺伝子のナンセンス変異によりグリコサミノグリカン分解する酵素（<i>IDUA</i>）が欠損することにより、ライソゾーム内にグリコサミノグリカンが蓄積することで発症する。ムコ多糖症Ⅰ型の患者においては、2 種類のナンセンス変異 W402X と Q70X が変異遺伝子の約 70%を占めることが知られている。河合氏は、ムコ多糖症Ⅰ型の治療薬を志向して、ナンセンス変異 W402X と Q70X に対するリードスルー誘導薬の創製に着手した。リードスルー誘導薬は約 40 年前に発見されたが、未だその作用機序は未解明であり、標的タンパク質も不明である。そこで、唯一臨床使用されている <i>ataluren</i>（適用はデュシェンヌ型筋ジストロフィー）および <i>ataluren</i> とは構造的特徴が異なる特許化合物を参考に、化合物設計を行った。</p>			

Ataluren はテルアリール構造にカルボキシ基が置換した構造を有しているが、各部分構造を種々変換した結果、1) カルボキシ基はメチルスルホンアミド基やスルファモイルアミノ基に変換可能で、特にパラ位へのスルファモイルアミノ基の導入が活性を向上させること、2) 3つの芳香環のうちのオキサジアゾール環のオキサゾール環またはトリアゾール環への変換が活性を向上させること、3) フッ素置換基のシアノ基への変換が活性を向上させることを見出した。そしてそれらの変換を組み合わせた化合物として、KY-516を見出した。KY-516はナンセンス変異 W402X に対してはリードスルー誘導効果を示さなかったが、ナンセンス変異 Q70X に対しては強力なリードスルー誘導効果を示し、ataluren の約 460 倍の活性を示した。

特許化合物はピリミドキノリン骨格を母骨格として持つが、クロメノピリジン骨格への変換が可能であることを見出した。クロメノピリジン骨格中のベンゼン環、シクロブチル基、フェニル基の三か所に注目して構造変換を行い、1) ベンゼン環は必須であるが、アミノアルキル基の導入は活性を向上させ、環構造により固定化すると効果的であること、2) シクロブチル基は必須であり変換できないこと、3) フェニル基の変換も困難であるが、フッ素置換基の導入により活性が向上することを見出した。そしてそれらの変換を組み合わせた化合物として、KY-640を見出した。KY-640はいずれのナンセンス変異に対してもリードスルー誘導効果を示したが、特にナンセンス変異 W402X に対するリードスルー誘導効果が高かった。また、ナンセンス変異をノックインした遺伝子改変マウスを用いて、KY-640は経口投与においてもリードスルー誘導効果を発現し、酵素 (IDUA) 活性が有意に増加することを確認した。

KY-516 と KY-640 のリードスルー誘導作用の塩基配列特異性が異なったことは、特筆すべきことである。その理由の詳細は不明であるが、両化合物の構造的差異がナンセンス変異の周辺配列の違いにより影響を受けた可能性があると考えている。

以上、河合氏は2つの構造の異なるリードスルー誘導薬を基に構造変換を行い、塩基配列特異性が異なるリードスルー誘導薬 KY-516 および KY-640 を見出した。KY-516 および KY-640 の示す塩基配列特異性はムコ多糖症I型の患者における約 70%の変異遺伝子にみられるナンセンス変異であり、ムコ多糖症I型の治療薬開発に繋がる研究成果である。また、未解明な部分が多いリードスルー誘導薬に関する基礎研究にも寄与することが期待できるものであり、博士 (薬学) 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。