





学位論文審査報告書

報告番号	北里大 乙 第1598号	氏 名	榊原 良
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授 長光 亨 (副査) 東京理科大学教授 内呂 拓実 (副査) 北里大学教授 藤井 秀明 (副査) 北里大学教授 牧野 一石	   	
<p>[論文題目]</p> <p>「ピラゾールをヘム配位性テンプレートとしたアルドステロン合成酵素阻害薬の創製と多置換ピラゾールの効率的合成法の開発」</p> <p>[論文審査結果の要旨]</p> <p>1) ピラゾールをヘム配位性テンプレートとしたアルドステロン合成酵素阻害薬の創製研究</p> <p>最近の研究から、アルドステロンは高血圧の増悪因子であるだけでなく、心・血管組織に対して種々の傷害性作用を示すリスクホルモンであることが明らかとなっている。従って、アルドステロン合成酵素である CYP11B2 の阻害薬は、新規降圧薬としてのみではなく、腎障害、心不全、血管障害等の改善作用を示すことが期待されている。しかし、CYP11B2 のアイソザイムである CYP11B1 (11β-水素化酵素) は生体に必須なコルチゾール産生に関わっているため、CYP11B1 に対する高い CYP11B2 選択性を示す阻害薬を開発することが大きな課題であった (ヒトにおける両アイソザイムの配列相同性は 93%)。榊原氏は、CYP11B2 阻害薬の重要ファーマコフォアであるヘム配位性テンプレート (酵素中心のヘム鉄に配位する部分構造) に注目し、化合物設計を展開した。具体的には、① 既知の CYP11B2 阻害薬のヘム配位性テンプレートはイミダゾール環またはピリジン環であり、これらヘテロ環とヘム鉄の親和性は非常に高い。このため強力な CYP11B2 阻害活性を獲得できるが、同時に CYP11B1 のヘム鉄との相互作用も強いため、結果として CYP11B1 に対する十分な CYP11B2 選択性が得られない。② 従って、ヘム鉄への配位能が低いテンプレートを母骨格とすることにより非特異的相互作用を低減させ、そこに CYP11B2 の結合部位と特異的に相互作用できる官能基を導入することにより、十分な CYP11B2 阻害活性と選択性を実現できる、という作業仮説を立案し、化合物設計を行った。ヘム配位性テンプレートとしてピラゾール環を選択したところ、弱いながらも CYP11B2 阻害活性を示し、予想通りに高い CYP11B2 選択性を示す化合物を取得することに成功した。その後、構造活性相関研究を展開し、十分な CYP11B2 阻害</p>			

活性、選択性、代謝安定性、膜透過性等を示す化合物を取得した。また、最適化した化合物をカンクイザルに投与したところ、十分な血漿中化合物濃度が得られ、血漿中アルドステロン濃度が低下することを確認した。さらには、研究開始当時は CYP11B1 および CYP11B2 と阻害薬複合体の X 線構造解析は実施されていなかったが、その後報告された解析結果を基にドッキング・シミュレーションを実施し、CYP11B2 選択性発現の理由も考察した。

2) 多置換ピラゾールの効率的合成法の開発

前述の研究過程において、榊原氏は効率的に医薬品探索研究を進めるためには、効率的な置換ピラゾール誘導体の新規合成法が必要である事を痛感し、その開発に向けて、既知のポリ-(擬)ハロ芳香族化合物を原料とした配位子依存的な位置選択的カップリング反応に注目した。本反応は、異なった種類のハロゲン基またはトリフラート等の擬ハロゲン基を有する芳香族化合物を原料にし、反応に用いる配位子を変更することにより、適宜、反応させるハロゲン基または擬ハロゲン基を選択することができるクロスカップリング反応であり、近年注目されている手法である。しかしながら本手法のピラゾール誘導体への適用は一切報告されていなかった。そこで榊原氏は、4-bromopyrazol-5-yl triflates を原料に用い、種々の配位子を用いて鈴木-宮浦カップリング反応を検討し、配位子として Ph_3P 、触媒として $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を用いると $>99: <1$ という高選択性でトリフラート側で反応が進行し、配位子として Amphos 、触媒として $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ を用いると $>99: <1$ という高選択性で臭素側で反応が進行することを見出した。基質適用範囲も広く、触媒および配位子を選択することにより、トリフラート側で反応させた後臭素側で反応させること、またその逆の順で反応させることも可能であった。また、Houk らにより提唱されている "Activation Strain Model" に基づき選択性発現の理由を考察し、 Ph_3P を配位子として用いた場合には PdL_2 の状態で触媒が作用し、反応する C-X 結合と Pd 種の軌道の相互作用による安定化が大きく寄与する (interaction energy 依存) ことによりトリフラート側で選択的にカップリング反応する。一方、嵩高い配位子である Amphos を用いた場合には PdL の状態で触媒が作用し、C-X 結合の結合解離エネルギー (distortion energy 依存) の小さい臭素側で選択的にカップリング反応するとした。

以上、ピラゾールをヘム配位性テンプレートとしたアルドステロン合成酵素阻害薬の創製研究においては、選択性の低下に繋がる非特異的相互作用であるヘム鉄との相互作用を低減させるとともに、相補的に CYP11B2 の活性部位と特異的に相互作用できる官能基を導入することにより、高選択的な CYP11B2 阻害薬の創製に成功した。この様な手法は、活性中心に金属を有するような他の標的タンパクに対する阻害薬創製においても、オフターゲットへの配位による非特異的阻害を減弱する有用な手法になると考えられる。また、多置換ピラゾールの効率的合成法の開発研究では、選択性が非常に高く、かつ基質一般性の広い配位子依存的な位置選択的鈴木-宮浦クロスカップリング反応を新規に開発しており、汎用性が広ばかりでなく、類似反応開発への波及効果もあると考えられる。これらの榊原氏の研究成果は、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。