





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 1602 号	氏 名	倉本 和幸
論文審査担当者	(主査)	北里大学教授	牧野 一石 
	(副査)	北里大学教授	砂塚 敏明 
	(副査)	北里大学名誉教授	梶 英輔 
	(副査)	北里大学客員教授	味戸 慶一 
〔論文題目〕 乳癌治療薬としての Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase (AMPK) 非直接的活性化剤の合成と構造活性相関に関する研究			
〔論文審査結果の要旨〕 AMPK はセリン・スレオニンキナーゼであり、エネルギーストレス下において AMP/ATP 比および ADP/ATP 比の増加を感知して活性化し、ATP の産生を促すとともに、ATP の消費を抑制することによって、細胞内のエネルギーバランスを回復する。近年、様々ながん遺伝子の変異によって、AMPK 遺伝子の転写や AMPK のリン酸化・ユビキチン化機構に変化が生じることによって、がん細胞内において AMPK の活性が低下することが報告されている。一方、AMPK の発現増加や活性の向上によって、複数の経路を介して抗腫瘍効果が発揮されることが見出されている。 このような背景もと、倉本氏は「がん細胞において AMPK を活性化する化合物が新たな抗がん剤となりうる」と考え、自社の化合物ライブラリーより得られた 2 つの AMPK 活性化剤に対して、ヒト乳がん細胞株を用いた構造活性相関研究を行った。その結果、薬理・物性・薬物動態プロファイルに優れた 3 つの新規化合物を見出すことに成功した。 以下に倉本氏が行った研究を概説する。			
1. 新規 3,5-ジメチルピリジン-4(1 <i>H</i>)-オン誘導体の合成および構造活性相関 化合物ライブラリーのスクリーニングによって見出された 3,5-ジメチルピリジン-4(1 <i>H</i>)-オン誘導体をリード化合物として、種々の化合物を合成し、構造活性相関を行った。その結果、母核の 4 位側鎖であるピリジン環とベンゼン環からなるビアリール部位が活性発現に重要であり、ピリジン環 6 位へのメチル基の導入、ベンゼン環のパラ位へのトリフルオロメチル基の導入によって、主活性を 80 倍以上向上させた化合物へと誘導している。本化合物は水溶性が乏しく、物性の点で問題があったため、さらにビアリール構造の間にテトラヒドロピペリジンをスペーサとして導入することで、主活性を損なうことなく、腸管 pH 付近において水溶性の優れた化合物を見出すことに成功している。			

2. ジベンジルアミン骨格を有する誘導体の合成および構造活性相関

化合物ライブラリーのスクリーニングによって見出されたジベンジルアミン骨格を有する化合物は高い AMPK 活性化作用 ($EC_{50} = 0.0079 \mu\text{M}$) を有するとともに、細胞選択性をもって強い増殖阻害活性 ($IC_{50} = 0.0030 \mu\text{M}$) を示した。しかしながら、本化合物は腸管 pH 付近における水溶性が極めて低いとともに、ヒト肝ミクロソーム中における代謝安定性を欠いていた。そこで倉本氏はこれら問題点を改善するために種々の化合物を合成し、構造活性相関を行った。

薬物の水溶性については、ピラジン環をピペラジン環とすることで、その環内第三級アミンの塩基性を増大させ、大幅な改善を達成している。しかし、この化合物はラットのファーマコキネティクス試験において、全身クリアランスが非常に大きく ($CL_{tot} = 137 \text{ mL/min/kg}$)、バイオアベイラビリティも低値 ($F = 11\%$) であったことが問題となった。そこで、倉本氏はラットにおける代謝物検索試験を行い、化合物中のアニリド結合の加水分解がバイオアベイラビリティの低下に繋がっているものと考え、さらに化合物の合成展開を行った。その結果、アニリド構造をベンズイミダゾールへと変換することで、全身クリアランス、バイオアベイラビリティともに改善 ($CL_{tot} = 19 \text{ mL/min/kg}$, $F = 80\%$) することができ、第一世代の開発化合物 ASP4132 を見出すことに成功した。

3. エーテルリンカーを有する誘導体の合成および構造活性相関

上記の ASP4132 は腸管 pH 付近における水溶性が中程度であり、腸管で薬物が析出し、用量依存的に薬効を発揮しないことが、臨床試験において懸念された。加えて、心血管系の毒性のリスクとなる hERG チャンネル阻害活性を十分に回避した薬物の開発が望まれた。このような観点から、倉本氏は ASP4132 に続く、さらに優れた第二世代の薬物の創製を目的として、種々の化合物の合成を行った。

その結果、アニリドタイプの化合物のベンゼン環をピリジン環とし、アミド結合をエーテル結合へと変更するとともに、末端のベンゼン環をピラジン環とすることで、水溶性を改善するに至っている。さらに hERG チャンネル阻害活性を減弱させる目的で、化合物の塩基性と脂溶性に着目して構造改変を行うとともに、各置換基の最適化を行ない、主活性、水溶性、代謝安定性、hERG チャンネル阻害活性の全てにおいてバランスにとれた第二世代の開発候補化合物を見出すことに成功している。

倉本氏は、化合物ライブラリーより得られた AMPK を非直接的に活性化する 2 つの化合物をもとにして、抗がん剤の開発を目的とした構造活性相関研究を行い、臨床試験に適用可能な薬物の開発に成功した。これらの成果は、3 つ論文として英文雑誌に投稿・受理されている。

以上より、本研究成果は博士（薬学）の学位授与に値すると判断し、学位審査を合格と判定した。

以上