

論文内容の要旨

博士論文題目 ピリジルメチル基を有する VEGF 阻害剤の創製に関する研究
氏名 田島 久嗣

【背景】血管新生は個体の発生や発育にとって不可欠の生命現象であるが、成熟個体では通常限られた部位でしか見られない。しかし、ガン、関節リウマチや滲出型加齢黄斑変性の病態の発症や増悪と血管新生が深く関わっていることが知られている。この血管新生をつかさどる分子の1つが血管内皮細胞増殖因子 VEGF、特に VEGFR2 であり、この分子のはたらきを抑えることが上述の3つの疾患の治療となることが明らかにされている。

【目的】これらの治療薬を創出し、患者の QOL を改善することを目標として、VEGF 阻害剤の創出を開始した。その VEGF 阻害剤の中でも、さらに患者の QOL を向上させるために経口投与可能な低分子 VEGFR2 阻害剤を選んだ。

【結果】既存の VEGF 阻害剤 PTK-787 の構造に着目し、そこから誘導したピリジルメチル誘導体を見出しリード化合物に設定した。この化合物の X 線結晶構造解析により、分子内非結合性 S-O 相互作用の存在を確認した。本誘導体はこの S-O 相互作用にて 6-5 の縮環構造を形成するように分子のコンフォメーションが固定され、PTK-787 のフタラジン環と同様のコンフォメーションを有することにより活性を発現していると考察した。またタンパクとのドッキングスタディにより結合様式について検討し、先の考察を支持する結果を得るとともに、その結果を構造展開に応用した。

VEGF 誘発 HUVEC 増殖阻害活性を指標にリード化合物の構造展開を実施した。上部のアニン部位では、2位への置換基導入はコンフォメーション変化により活性が減弱し、3位が最適な置換位置であった。中央のピリジン環をベンゼン環やチオフェン環へ置き換えても活性は維持された。下部の4-ピリジル基は、他の官能基に置換すると活性が失われた。これらの結果を組み合わせ得た化合物は、*in vitro* の活性が強だけでなく、*in vivo* でも薬効を示した。

上記の4-ピリジル基を有する化合物は、CYP 阻害作用を示した。そこで CYP 阻害作用を回避する構造展開を実施した。ピリジンの N-オキシドへの酸化、ピリミジンやキノリンへの環の変換、2位への置換基の導入を行った結果、いずれも活性が維持もしくは向上し、CYP 阻害作用も軽減した。その中でも最も活性の強い2位アセタミド誘導体は $IC_{50} < 0.91 \text{ nM}$ であり、薬効も非常に強かった。しかしながら、溶解性が低く、容易に加水分解を受けることから、バイオアベイラビリティが非常に低く、開発化合物とはならなかった。さらなる展開により、溶解性が大きく、加水分解を受けにくいヒドロキシアセチルアミノ基を導入し、開発候補化合物を見出した。この化合物は *in vitro* でも活性が高く、*in vivo* でマウス担ガンモデル、関節リウマチの病態を示すラットアジュバント誘発関節炎モデル、滲出型加齢黄斑変性の病態を示すラット CNV (脈絡膜血管新生) モデルで用量依存的に効果を示し、開発候補化合物とすることができた。

氏名	田島 久嗣
----	-------

(論文審査結果の要旨)

血管新生は個体の発生や発育にとって不可欠の生命現象であるが、成熟個体では通常限られた部位でしか見られない。しかし、ガン、関節リウマチや滲出型加齢黄斑変性の病態の発症や増悪には、血管新生やそれをつかさどる血管内皮細胞増殖因子 VEGF が深く関わっていることが知られている。この VEGF、特に VEGFR2 のはたらきを抑えることが上述の3つの疾患の治療となることが明らかにされており、これらの治療薬を創出し、患者の QOL を改善することを目的として創薬研究を行い、以下の結果を得た。

1. VEGF 阻害活性を有するピリジルメチル誘導体の創製

研究開始時に臨床研究中であった VEGF 阻害剤 PTK-787 から誘導した新規ピリジルメチル誘導体を見出しリード化合物に設定した。さらに X 線結晶構造解析を実施し、分子内非結合性 S-O 相互作用の存在を確認し、そのコンフォメーションによりこの誘導体は活性を発現していると考察した。またタンパクとのドッキングスタディを実施し、結合様式について考察した。続いて VEGF 誘発 HUVEC 増殖阻害活性を指標にリード化合物の構造展開を実施した。上部のアニリン部位では、2位への置換基導入はコンフォメーション変化により活性が減弱し、3位が最適な位置であった。中央のピリジン環をベンゼン環やチオフェン環へ置き換えても活性は維持された。下部の4-ピリジル基は、他の官能基に置換すると活性が失われた。これらの結果を組み合わせ得た化合物は、*in vitro* での強い活性だけでなく、*in vivo* でも薬効を示した。

2. 開発候補化合物の創製

上記で開発した4-ピリジル基を有する化合物は CYP 阻害作用を示したため、さらに CYP 阻害作用を回避する構造展開を実施した。ピリジンの N-オキシドへの酸化、ピリミジンやキノリンへの環の置換、2位への置換基の導入を検討し、これらの結果は全て活性を維持もしくは向上し、CYP 阻害作用も軽減した。その中でも最も活性の強い2位アセタミド誘導体は $IC_{50} < 0.91 \text{ nM}$ であり、薬効も非常に強かった。しかしながら、低溶解性で加水分解を受けやすいため、バイオアベイラビリティが非常に低く開発化合物とはならなかった。さらなる展開により、溶解性や代謝という物性の課題を改善した2-ヒドロキシアセチルアミド誘導体を見出した。この化合物は *in vitro* の活性が高く、*in vivo* の担ガンモデル、関節炎モデル、CNV (脈絡膜血管新生) モデルで用量依存的に低用量から効果を示し、ガン、関節リウマチ、滲出型加齢黄斑変性の治療の可能性があり、開発候補化合物としてふさわしいことが明らかとなった。

以上のように本論文では、リード化合物の創出とそこから合成展開においてガン、関節リウマチ、滲出型加齢黄斑変性への治療効果が期待される VEGFR2 阻害剤の創製を行った。また化合物の薬効発現のメカニズムも明らかにした。これらは、創薬化学研究、学術的研究として高く評価でき、物質科学の発展に貢献していると認められる。よって、審査員一同は本論文が博士(理学)の学位論文として価値あるものと認めた。