論文内容の要旨

博士論文題目 スフィンゴシン-1-リン酸受容体作動薬に関する創薬研究

氏名 倉田 晴登

【背景】スフィンゴシン-1-リン酸 (sphingosine-1-phosphate: S1P) は生体内に豊富に存在し、古くから血管新生作用や細胞死への関与など種々の生理作用を示すことが知られてきた生理活性脂質である。S1Pは細胞外から細胞膜上に存在する5つのS1P受容体に作用することで、種々の生体内反応を誘起する。2010年にはS1P₁受容体作動薬であるFTY720が、世界で初めての経口多発性硬化症治療薬として製造承認を取得した。一方、マウスなどのげっ歯類においては、S1P₃受容体の作動活性によって心毒性が発現することが報告されたことから、本研究では、安全性に対する懸念のより少ない経口多発性硬化症治療薬の開発を目指した。

【目的】本研究は、既に上市されているFTY720と同等のS1P₁作動活性および生体内末しょう血リンパ球消失作用を有し、かつS1P₃受容体作動活性に対して数万倍の選択性を有するS1P₁作動薬を創製するために、出発化合物の課題について、構造との相関を分子レベルで考察し、これらの課題を克服することを目的とした。

【結果】保有する化合物ライブラリのスクリーニングにより見出したβアラニン誘導体の分子長が薬理活性・選択性に与える影響を明らかにし、これらの誘導体がS1Pと同じ結合部位に結合していることを示唆する結果を得た。また、末端脂溶性長鎖部分の削減によって薬物動態が改善し得る結果を得た。

βアラニン誘導体の構造を3つの部位に分割し、それぞれの部位の固定化に対する構造活性相関を検討することによって、中心部分を共役二重結合で固定化したシンナミル誘導体が、飛躍的に薬理活性・選択性を改善する知見を得た。また、活性・選択性の向上には共役二重結合近傍の高さが重要であることが明らかとなった。

シンナミル誘導体の課題であるシス・トランス異性体の生成を回避したジヒドロナフタレン骨格を設計・合成し、シンナミル誘導体を上回る活性・選択性を有することを明らかにした。中心部分の高さ、共役π電子の平面性およびアミノ酸部分の構造がジヒドロナフタレン環の面に対して垂直方向を向くことが、高活性・高選択性の原因と考察した。これら誘導体の中から、設定していた基準を満たすリード化合物を得た。

末端ベンゼン環のパラ位へのハロゲン原子の導入、および、側鎖アルキル基2位へのメチル基の導入により活性・選択性プロファイルをさらに改善できることを明らかにするとともに、側鎖アルキル基2位置換体の光学活性体の作り分けを行うことで、活性プロファイルに対してより好まれる立体配置を明らかにした。上記構造活性相関情報を組み合わせた誘導体の中から、医薬品候補化合物の目標として設定していたプロファイルをほぼ満たす化合物を得た。本研究で得られた化合物の構造活性相関情報は、更なる化合物の最適化や他のS1P受容体作用薬の設計に広く利用できるものと考えられる。

(論文審査結果の要旨)

スフィンゴシン-1-リン酸 (SIP) は細胞膜に存在する受容体に作用することで様々な生理作用を発揮する生理活性脂質である。

本論文では、安全性に対する懸念のより少ない経口多発性硬化症治療薬の開発を目指している。すなわち、既に上市されているFTY720と同等の強力なSIP₁作動活性および生体内末しょう血リンパ球消失作用を有し、かつSIP₃受容体作動活性に対して数万倍の選択性を有する医薬品候補化合物を創製することを目標とし、化合物構造と薬理活性などとの相関を分子レベルで考察することによって、出発化合物の課題を克服することを目的として研究を進め、以下に示す結果を得ている。

1. 出発化合物 (ヒット化合物) に対する構造活性相関と経口吸収性改善の検討

保有する化合物ライブラリのスクリーニングにより見出したβアラニン誘導体の分子長が薬理活性・選択性に与える影響を解明した。さらに、これらの誘導体がSIPと同じ結合部位に結合していることを示唆する結果を得るとともに、末端脂溶性長鎖部分の削減によって薬物動態が改善し得る結果を得た。

2. 各部分構造の固定化の検討

βアラニン誘導体の構造を3つの部位に分割し、それぞれの部位の固定化に対する構造活性相関を検討することによって、中心部分を共役二重結合で固定化したシンナミル誘導体が、飛躍的に薬理活性・選択性を改善する知見を見出した。また、活性・選択性の向上には共役二重結合近傍の高さが重要であることを解明した。

3. ジヒドロナフタレン骨格を有するリード化合物の創出

シンナミル誘導体の課題であるシス・トランス異性体の生成を回避したジヒドロナフタレン骨格を設計・合成し、シンナミル誘導体を上回る活性・選択性を有することを解明した。中心部分の高さ、共役π電子の平面性およびアミノ酸部分の構造がジヒドロナフタレン環の面に対して垂直方向を向くことが、高活性・高選択性の原因と考察している。これら誘導体の中から、設定していた基準を満たすリード化合物を創出した。

4. リード化合物の最適化

フェニルプロピルエーテル誘導体の末端ベンゼン環のパラ位へのハロゲン原子の導入、および、側鎖アルキル基2位へのメチル基の導入により活性・選択性プロファイルをさらに改善できることを解明した。また、側鎖アルキル基2位置換体の光学活性体の作り分けを行うことで、活性プロファイルに対してより好まれる立体配置を見出した。上記構造活性相関情報を組み合わせた誘導体の中から、医薬品候補化合物の目標として設定していたプロファイルをほぼ満たす化合物の合成を達成した。

以上のように本論文では、分子のコンフォメーションを骨格の固定化によって制御することで、SIP₃作動活性との選択性を有するSIP₁作動薬の研究を行い、新規な経口多発性硬化症治療薬の開発への指針を与えた。これらは、創薬科学的、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、審査委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。