

| | |
|----------|---|
| 氏名 | さわ だ こう ぞう 澤 田 弘 造 |
| 学位(専攻分野) | 博 士 (薬 学) |
| 学位記番号 | 論 薬 博 第 688 号 |
| 学位授与の日付 | 平 成 15 年 3 月 24 日 |
| 学位授与の要件 | 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当 |
| 学位論文題目 | 前立腺肥大症治療薬としての非ステロイド型ステロイド5 α -レダクターゼ阻害剤の創出 |

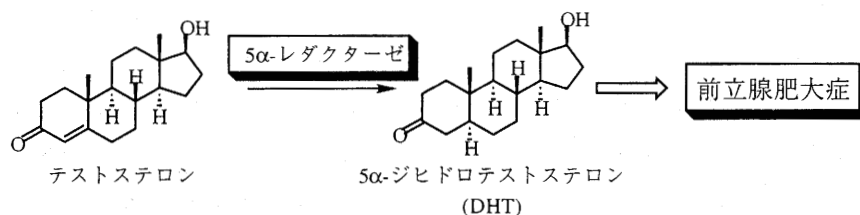
論文調査委員 (主 査)
教授 藤 井 信 孝 教授 富 岡 清 教授 竹 本 佳 司

論 文 内 容 の 要 旨

前立腺肥大症は、50歳以上の男性に高率で見られる成人病の1つで、近年我が国においても平均寿命の延長に伴い、その患者数が急激に増加している。この疾患の主な症状は、肥大した前立腺が尿道を圧迫することにより生じる頻尿と排尿障害である。現在の前立腺肥大症の治療法は外科的療法が主で、それに代わる有効な薬剤の開発が望まれている。

前立腺の増殖は男性ホルモンであるアンドロゲンによって促進されることがよく知られており、現在この器官に対する作用としては5 α -ジヒドロテストステロン (DHT) が最も高活性な内因性物質であることが明らかになっている (図1)。DHT は、前立腺内において、テストステロンが代謝酵素のステロイド5 α -レダクターゼにより還元されて合成される。従って5 α -レダクターゼを阻害してDHTの産生を抑えることにより、前立腺の増殖を抑制できると考えられる。この作業仮説に基づき、著者は前立腺肥大症の治療薬として5 α -レダクターゼ阻害剤の合成研究を行なった。

図1 DHT とステロイド5 α -レダクターゼ



I. 新規非ステロイド型ステロイド5 α -レダクターゼ阻害剤, FK143, の創出

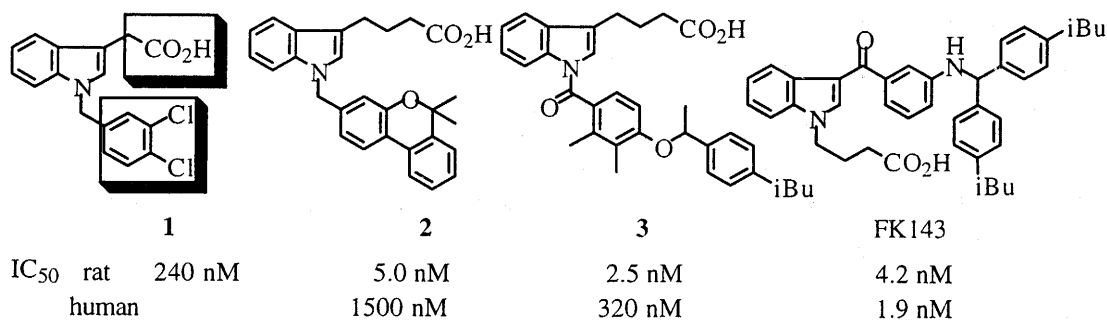
従来、5 α -レダクターゼ阻害剤の研究は、Merck社のFinasterideに代表されるように、ステロイド系化合物が中心に行われていた。しかしステロイド系化合物は、その骨格に由来する副作用が懸念される為、ステロイド骨格以外の阻害剤の開発を目的とした構造活性相関研究 (SAR) を行った。

プロトタイプ探索の為、ラットの酵素を用いたランダムスクリーニングを行なった結果、インドール環を母核とした化合物1を見出すことができた (図2)。この化合物はIC₅₀値で240 nMの阻害活性を有していたが、治療薬としてはより強い阻害活性が必要であった。そこで、1をシード化合物とし、脂肪酸側鎖の長さ、及びベンジル側鎖の置換基についてSARを検討した。その結果、脂肪酸側鎖としては酪酸が最適であり、ベンジル側鎖に関してはビフェニル誘導体になると活性が向上する事が判明した。さらに、ベンジル側鎖を3環性の複素環に変換することにより、ラットの酵素に対してIC₅₀値で5.0 nMという非常に強い阻害活性を有する化合物2に導くことができた。

しかし、化合物2はラットの酵素に対しては強い阻害活性を有していたが、ヒト前立腺の酵素に対しては1500 nMの弱い阻害活性しか示さず、改めてヒトの酵素に対するSARの検討が必要となった。そこで著者は化合物2を新たなリードとするSARにより、ベンジル側鎖をベンゾイル基に変換することで阻害活性が向上した化合物3を得た。側鎖の最適化を進めた結果、ベンゾイル側鎖にジフェニルメチル基を導入し、さらに2つの置換基の位置を入れ替えることにより、ヒトの酵

素に対しても IC₅₀ 値で 1.9 nM の非常に強い阻害活性を有する FK143 に導くことに成功した。

図2 インドール骨格の 5α-レダクターゼ阻害剤



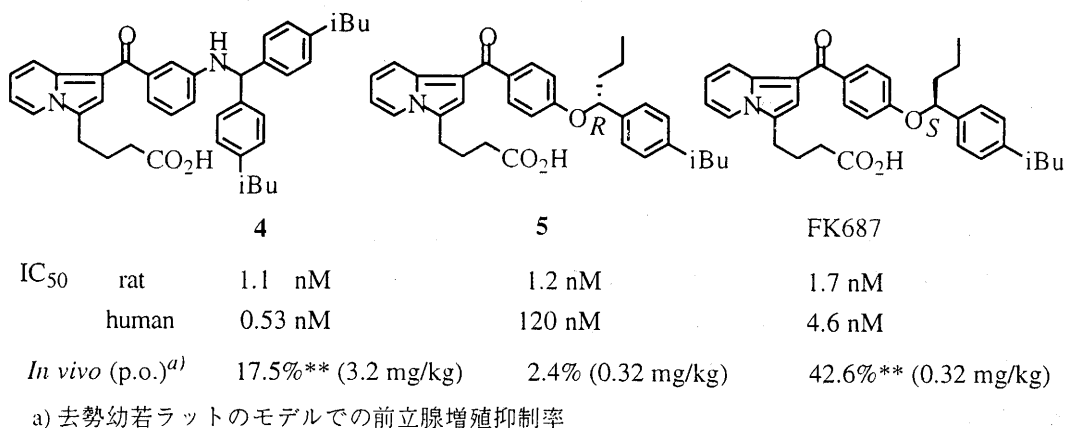
II. *In vivo* 前立腺増殖抑制活性を有する FK687 の創出

In vitro において非常に強い阻害活性を有する FK143 の *in vivo* での薬効を確認するため、去勢幼若ラットのモデルで評価した。FK143 はこのモデルにおいても 3.2 mg/kg 以上の経口投与で有効性を示し、前立腺肥大症の治療薬としての有効性を示唆した。しかし、臨床での有効性をより確実にする為、*in vivo* での薬効の向上を目指し、SAR をさらに検討した。

FK143 に導く過程で、2つの側鎖の置換位置を入れ替えることにより *in vitro* の酵素阻害活性を大きく上昇させることができた。この事は母核を変換することにより阻害活性を向上できる可能性を示唆している。そこで、FK143 の2つの側鎖はそのままに保ち、母核のインドール環を種々の複素環に変換した。これら化合物の中で、インドリジン誘導体 4 がヒトの酵素に対してさらに強力な活性を示し、その阻害活性は IC₅₀ 値で 10⁻¹⁰ M オーダに達した (図3)。しかし、この化合物 4 も *in vivo* の去勢幼若ラットの前立腺増殖抑制モデルにおいて FK143 を上回る薬効が認められなかった。*In vivo* の薬効に向上が認められないのは、これら誘導体のベンゾイル側鎖に導入したジフェニルメチル基の脂溶性の高さに起因すると思われる。そこで、脂溶性を軽減する為、インドリジン誘導体においては一つのベンゼン環の代わりにプロピル基を導入することで、ヒトの酵素に対する強い *in vitro* の阻害活性を保ちつつ、*in vivo* にも強力な活性を示す誘導体に導くことができた。

一方、この誘導体はベンゾイル側鎖に不斉中心を含むためラセミ体である。開発を進めるためには、ラセミ体は好ましくない為、両対掌体をそれぞれ合成し阻害活性を比較した。その結果、S体の FK687の方がR体の5よりも *in vitro* 及び *in vivo* とともに、より強い阻害活性を有していることが判明した。この FK687 は、*in vitro* のヒト酵素に対する阻害活性が 4.6 nM と非常に強く、*in vivo* の去勢幼若ラットの前立腺増殖抑制モデルにおいても低用量の 0.32 mg/kg より有効性を示しており、臨床応用が大いに期待できる。

図3 インドリジン環を母核とする 5α-レダクターゼ阻害剤



以上著者は、5α-レダクターゼ阻害剤のランダムスクリーニングで得たインドールを母核とするシード化合物の2つの側鎖の構造活性相関を検討することにより、ラット及びヒトの酵素対し強力な阻害活性を有する FK143 を見出した。

FK143は *in vivo* の去勢幼若ラットの前立腺増殖抑制モデルにおいても有効性は確認されたが、臨床での薬効をより確実にするため *in vivo* の活性向上を図り、再度構造活性相関を検討した。その結果、母核の種類、側鎖の脂溶性及び嵩高さ、不斉中心の立体等の構造活性相関を明らかにし、*in vitro* 及び *in vivo* とも強力な阻害活性を有する FK687 を見出す事に成功した。

本研究は、ステロイド5 α -レダクターゼ阻害剤のみならずステロイド系化合物をリード化合物とする医薬品の開発研究に有用な基礎的知見を提供すると判断される。

論文審査の結果の要旨

平均寿命の延長に伴い、前立腺肥大症は、諸外国はもとより近年我が国においても高齢の男性にみられる成人病の一つとして罹患率が急増している。

現在、前立腺肥大症の治療薬として、抗アンドロゲン剤や α 1-遮断薬などが主として用いられている。前立腺の成長は男性ホルモンであるアンドロゲンによって促進され、5 α -dihydrotestosterone (DHT) がもっとも強力なアンドロゲンとして同定されている。受容体拮抗剤である抗アンドロゲン剤は前立腺を縮小させる効果があるものの、DHT に対する選択制が低いことからインポテンシや乳房の女性化などの副作用が問題となっている。 α 1-遮断薬は交感神経系に働いて尿道を弛緩させることにより、排尿障害を改善するが、メカニズム上前立腺の増殖を抑制することはできない。これらの問題点を克服するために申請者はステロイド5 α -レダクターゼ阻害剤に着目した。本酵素阻害剤は Testosterone からの DHT の産生を特異的に阻害することから、前立腺の増殖を抑制できるだけでなく、抗アンドロゲン剤のような副作用を回避できることから、理想的な薬効プロファイルが期待できる。

ステロイド5 α -レダクターゼ阻害剤の開発研究は、従来、ステロイド系化合物を中心に進められてきたが、ステロイド系化合物にはその骨格に由来する副作用が懸念されることから、申請者は全く異なる骨格を有する阻害剤の開発を目指すこととした。ラット酵素を用いるランダムスクリーニングによりインドール環を母核としたリード化合物を見だし、側鎖変換による構造活性相関 (SAR) 研究からラットおよびヒトの酵素に対して強力な *in vitro* 阻害活性を有する FK143 を見出すことに成功した。

去勢幼弱ラットモデルをもちいて前立腺抑制効果を評価したところ3.2 mg/Kg 以上の経口投与で顕著な有効性を示し、前立腺肥大症治療薬としての応用の可能性が示唆されたが、臨床での有効性をより確立するために FK143 を新たな基盤分子とする SAR 研究を実行した。母核の種類、側鎖の脂溶性、嵩高さ、不斉中心の立体等に関する SAR を精査した結果、FK143 に比して *in vivo* 有効性を一桁向上させたインドリジン系化合物 FK687 の開発に成功した。FK687 はステロイド骨格を有さないことから、臨床において第一相臨床試験が終了し良好な経口吸収性が確認されており、副作用の少ない前立腺肥大症治療薬として期待できる。

本研究はステロイド5 α -レダクターゼ阻害剤の開発を目的として実施されたが、他のステロイド骨格を有する生理活性物質をリード化合物とする創薬研究に対しても有益な知見を提供すると判断される。

よって、本論文は博士(薬学)の論文として価値あるものと認める。

更に、平成15年2月24日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。