

氏名 月田孝博  
 学位(専攻分野) 博士(薬学)  
 学位記番号 論薬博第1856号  
 学位授与の日付 平成11年5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 糖鎖医薬品の実用化を指向した効率的合成法の開発と新規セレクトイン阻害剤の創製

論文調査委員 (主査) 教授 藤井信孝 教授 富岡 清 教授 井深俊郎

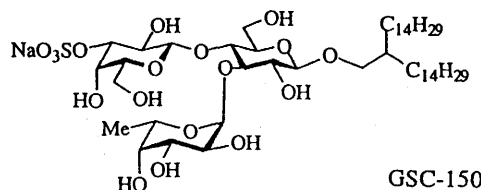
論文内容の要旨

一般に新規な医薬品を臨床に供するためには、それが大量に、純度良くしかも経済的に製造されなければならない。糖鎖医薬品の実用化を困難にしている要因の一つは、糖鎖を安定かつ大量に低コストで合成する手段が確立していないことである。著者は、糖鎖医薬品の実用化を指向して、セレクトイン阻害剤の探索研究の過程で見出した3糖化合物 GSC-150 の効率的な合成法の確立を第一の目的として本研究に着手した。

一方、各種の動物モデルや患者の病態解析の進歩に伴ってセレクトイン阻害剤の適応疾患も多種多様な領域でその可能性が広がってきている。例えば、虚血再灌流障害、動脈硬化などの循環器系疾患、喘息などの呼吸器系疾患、アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患等多岐にわたる疾患への適応が考えられる。したがって、複雑な糖鎖化合物をより単純な構造の化合物に変換することができれば、ますますその臨床応用が期待できる。そこで、著者は、合成容易で単純な骨格を有する新規セレクトイン阻害剤の創製を第二の目的とした。

1. セレクトイン阻害剤 GSC-150 の効率的な合成法の確立

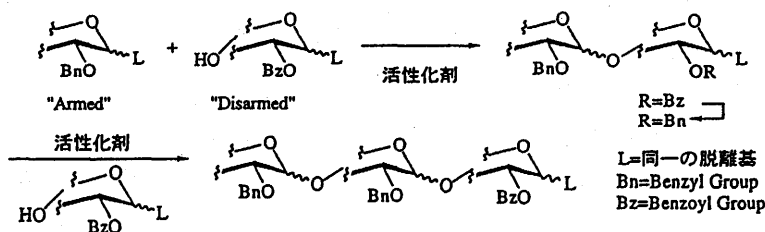
セレクトイン阻害剤として見出している硫酸化ルイス X 誘導体 GSC-150 は、その全合成に 17 工程を要し、決して実用的レベルにあるとは言えない。そこで、著者は、糖鎖医薬品の実用化研究の一環として GSC-150 の効率的な合成法の確立を目的として種々検討した。その結果、(1) 選択的ベンゾイル化反応 (2) “Armed/Disarmed” の概念に基づく 1 ポット 2 ステップグリコシル化反応 (3) 選択的硫酸化反応を鍵反応とする効率的な合成法の開発に成功した。特に、“Armed/Disarmed” の概念に基づく連続的なグリコシル化反応に成功したことで合成の工程数を大幅に短縮することができ、工業生産規模での合成を可能にすることができた。



特に、“Armed/Disarmed” の概念に基づく連続的なグリコシル化反応に成功したことで合成の工程数を大幅に短縮することができ、工業生産規模での合成を可能にすることができた。

2. “Armed/Disarmed” 法の応用

“Armed/Disarmed” 法とは、アノマー位に隣接する置換基の電子的性質の違いを利用して、同じ脱離基を有する 2 種類の糖の一方を選択的に活性化させることによりグリコシル化反応を行う方法である。この時、アノマー位が活性化される糖を

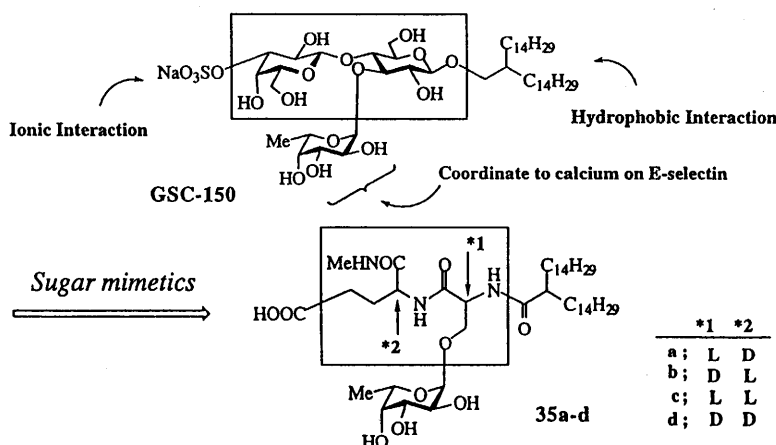


“Armed”ドナー，水酸基を有しアノマー位が活性化されない糖を“Disarmed”アクセプターと呼んでいる。

“Armed/Disarmed”の概念をルイス X 誘導体の合成に適用したのは，著者の例が初めてであり，さらにその一般性を調べるために本法を用いてルイス X 4 糖および 5 糖骨格の構築を試みた。その結果，本法が種々のルイス X 誘導体の合成に適応可能な一般性および有用性の高い方法であることを明らかにした。

### 3. 糖鎖のミミックによる新規セレクトイン阻害剤の創製

GSC-150 と E-セレクトインとの複合体モデルの解析から示唆された活性発現に必須と考えられる相互作用部位，すなわち，GSC-150 のフコースの水酸基，分岐状長鎖アルキル鎖および硫酸基（あるいは同等の酸性官能基）を GSC-150 と同等の空間的位置に配置できれば，非糖骨格を有するセレクトイン阻害剤の設計が可能であると判断される。このような考えのもと，GSC-150 をより単純な骨格の化合物に変換することを目的に種々検討した。



その結果，GSC-150 のラクトース部分をセリン-グルタミン酸のジペプチド構造でミミックできることを見出した。このジペプチド構造を有する化合物 35 には，セリンおよびグルタミン酸の不斉炭素に由来する立体異性体が 4 種類存在する。興味深いことに，その不斉炭素の組み合わせが (L, D) および (D, L) の場合，E-セレクトインに対して強い阻害活性を示すのに対し，(L, L) および (D, D) の場合は阻害活性を示さないことが分かった。また，その要因について分子動力学法を用いて解析した結果，不斉炭素がヘテロキラルな組み合わせの場合，分子内水素結合で特徴付けられる type II あるいは type II'  $\beta$ -turn と呼ばれる立体配座を取ることで E-セレクトインに対して強い活性を発現していることが示唆された。

### 4. 新規セレクトイン阻害剤の構造活性相関

ジペプチド骨格を基本構造とする新規セレクトイン阻害剤 35 の構造活性相関につき検討した。その結果，E-セレクトインとの 3 つの相互作用部位，すなわち，フコース，分岐状長鎖アルキル鎖および酸性官能基部分の構造と活性の相関を明確にするとともに，type II および type II'  $\beta$ -turn 構造の活性発現に対する重要性を実験的に証明することができた。

また，E-セレクトインに対して最も強い結合阻害活性を示した化合物 35 b は，マウス IgE 誘発耳介炎症モデルで評価したところ，10 mg/kg の静脈内投与で有意な抗炎症作用を示した。

以上の研究結果は，糖鎖医薬品の実用化へ向けての道を開くとともに，セレクトイン阻害活性を有する糖鎖をより臨床的価値の高いセリン-グルタミン酸の単純な骨格にミミックできることを示した初めての例であり，糖鎖医薬品の開発研究に対して有用な知見を提供するものと判断される。

## 論文審査の結果の要旨

近年，動物細胞の表面上の糖蛋白質や糖脂質を構成している一部の糖鎖が種々の生理機能発現に極めて重要な役割を担っていることが明らかとなり，生物活性を有する糖鎖化合物を範とした創薬研究が注目されている。

著者は，まず，E-セレクトイン阻害活性を有する 3'-硫酸化ルイス X 誘導体 (GSC-150) の医薬品としての実用化を指向して，本物質の合成法を検討した。その結果，1) 選択的ベンゾイル化反応，2) “Armed-Disarmed”の概念に基づく 1 ポット 2 ステップグリコシル化反応，3) 選択的硫酸化反応を鍵反応とする効率的な大量合成法の確立に成功した。特に “Arm-

ed-Disarmed” の概念に基づく連続的なグリコシル化反応を採用することにより工程数を大幅に短縮することに成功した。さらに、ルイス X 4 糖及びルイス X 5 糖の合成を通じて、本法が、種々のルイス X 誘導体の合成に適用可能な一般性の高いものであることを実証した。“Armed-Disarmed” の概念をルイス X 誘導体の合成に応用したのは著者の例が初めてである。

次に、著者は GSC-150 と E-セレクチンとの複合体モデルを分子動力学法で解析し、GSC-150 のフコースの水酸基、分岐状長鎖アルキル鎖および硫酸基（あるいは同等の酸性官能基）を GSC-150 と同等の空間的位置に配置することにより、非糖骨格を有するセレクチン阻害剤の設計が可能であるという作業仮説のもとに、GSC-150 をより単純な骨格の化合物に変換することを試みた。

その結果、GSC-150 のラクトース部分をセリン-グルタミン酸のジペプチド構造で模倣できることを見いだした。このジペプチド構造を有する化合物にはセリンおよびグルタミン酸の不斉炭素に由来する立体異性体が 4 種存在する。著者は構造活性相関研究を通じて、不斉炭素の組み合わせが (S, R) 及び (R, S) の場合、E-セレクチンに対して強い阻害活性を示すのに対して、(S, S) 及び (R, R) の組み合わせの場合には殆ど阻害活性を示さないことを明らかにした。また、この要因を探るために分子動力学法にて解析し、不斉炭素の組み合わせが、(S, R) 及び (R, S) の場合、type II もしくは type II'  $\beta$ -turn の立体配座をとることにより、活性発現に重要な上記の 3 つの相互作用が好ましい空間的配置を取り得ることを推定した。次に、この仮定を裏付けるために、一連のセリン-グルタミン酸誘導体を合成し、これらの構造活性相関研究から分子内水素結合により固定された type II もしくは type II'  $\beta$ -turn 構造の高活性発現に対する重要性を実験的に検証した。

さらに、上記の研究により見いだされたペプチド性新規 E-セレクチン阻害剤 35 b は、マウス IgE 誘発耳介炎症モデルで評価したところ、10 mg/kg の静脈内投与で有意な抑制作用を示した。

以上、著者は、糖鎖医薬品の実用化研究の隘路の一つとなっている糖鎖化合物の大量合成法に詳細な検討を加えるとともに、セレクチン阻害活性を有する糖鎖化合物をより臨床応用の可能性の高い単純なペプチド骨格に変換できることを明らかにした。本研究成果は糖鎖化合物関連医薬品の開発研究に有用な基礎的知見を提供するものと判断される。

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 11 年 4 月 26 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。