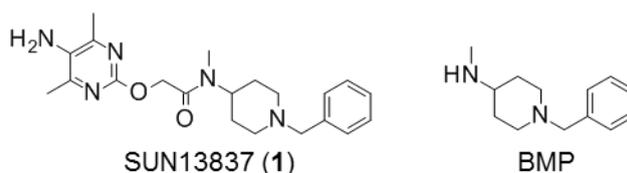


京都大学	博士（薬科学）	氏名	坂井啓紀
論文題目	リン脂質症リスクの低減を意図したbFGF様低分子化合物の探索研究		

第1章 緒言

SUN13837 (1) はFGF-1受容体を介してFGFシグナルを活性化することで塩基性線維芽細胞成長因子 (basic fibroblast growth factor、bFGF) と同様の神経細胞保護作用を示す低分子化合物である。1 はbFGFがもつ細胞増殖作用を示さず、脳移行性を有することから有望な神経疾患治療薬候補化合物と考えられた。しかし 1 に含まれるアミド結合が生体内で加水分解を受け、結果として生じる*N*-benzyl-4-(methylamino)piperidine (BMP) がリン脂質症を誘発することが明らかとなった。リン脂質症は特に薬物が長期間投与された場合にみられる毒性所見である。神経疾患の多くは慢性疾患であり、その治療薬は長期間投与されることが想定されるため、リン脂質症を誘発する懸念が小さいbFGF様化合物を創製する意義は大きい。こうした背景のもとに、筆者は 1 をリード化合物とし、BMP構造をリン脂質症を誘発する懸念の小さいジアミン構造に変換する (方針1)、及びアミド構造を加水分解を受けない1,2,3-トリアゾールに変換する (方針2) という2つのアプローチから新たなbFGF様化合物の探索研究を行った。

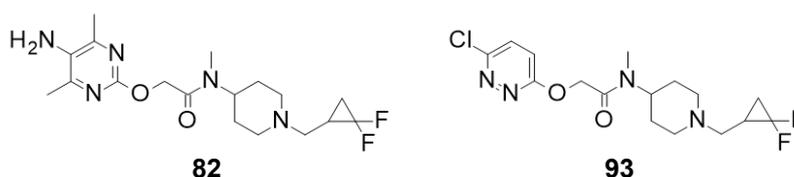


第2章 PLIPを有さないジアミン化合物の探索

方針1に従い、まずはBMPと構造類似の40種のジアミン化合物について*in vitro*でリン脂質症誘起ポテンシャル (phospholipidosis-inducing potential、PLIP) を評価した。先行研究においてジアミン化合物はPLIPを有する可能性が非常に高いことが示唆されていたが、本研究ではPLIPを有さないジアミン化合物が複数存在することが明らかとなった。また、評価したジアミン化合物のPLIPと*in silico*物理化学パラメータの関係性を分析し、低分子量のジアミン化合物においてはこれまでPLIPとの相関が報告されていたClogP又はmost basic pKaではなく、second basic pKaを用いることでPLIPの有無を予測できる可能性があることを明らかにした。

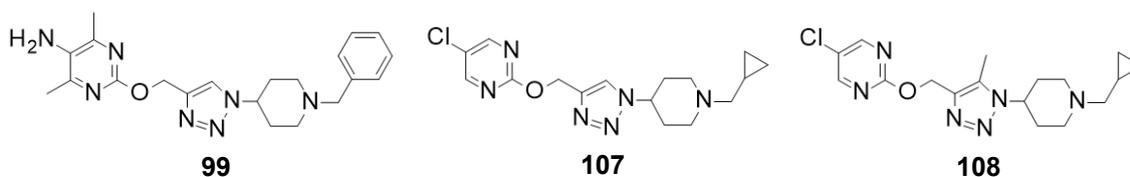
第3章 PLIPを有さないジアミン化合物を用いたSUN13837誘導体の生物評価

第2章で見いだした、PLIPを有さないジアミン化合物を用いた 1 の誘導体の合成、及び生物評価を行ったところ、2,2-ジフルオロシクロプロピル基を有する 82 が最も強力な*in vitro*神経細胞保護作用 (1 と比較して189% efficacy) を示し、良好な薬物動態プロファイルを有していることが判明した。さらに 82 は薬物排出トランスポーターであるP糖タンパク質の基質でなく、また十分な脂溶性を有していることに注目し、脳移行性向上を目指して水素結合供与基を減らす構造変換を行ったところ、*in vitro*神経細胞保護作用は 1 と同等であり、脳移行性が格段に向上した 93 を見いだすことができた。



第4章 1,2,3-トリアゾールを用いたSUN13837誘導体の生物評価

方針2に従い **1** のアミド構造を1,4-二置換1,2,3-トリアゾールに変換したところ、*in vitro*神経細胞保護作用を示す **99** を得た。**99** はCYP3A4に対するMechanism-based inhibition作用を有していたことから、これを低減させるために芳香族アミノ基を除去し、更に代謝安定性を改善する目的でフェニル基をシクロプロピル基に変換することで、強力な*in vitro*神経細胞保護作用（同162% efficacy）、優れた薬物動態プロファイル及び良好な脳移行性を有する **107** を見出した。さらに、**107** のトリアゾール環5位にメチル基を導入した **108** では*in vitro*神経細胞保護作用が大きく向上したことから（同311% efficacy）、1,4,5-三置換1,2,3-トリアゾールが **1** の3級アミド構造と類似の性質を有する可能性が示唆された。



第5章 結論

筆者は **1** をリード化合物として2つのアプローチで新規bFGF様低分子化合物の探索研究を行った。その過程において低分子量ジアミン化合物のPLIPの有無がこれまで報告例のないsecond basic pKaにより予測できる可能性、及びアミド構造を1,2,3-トリアゾールに変換することの有用性を示した。さらにそれぞれのアプローチからリン脂質症リスクが低下し、中枢神経疾患治療薬として適した薬物動態プロファイルを有する化合物を見出すことに成功した。

(論文審査の結果の要旨)

SUN13837 (**1**) はFGF-1受容体を介してFGFシグナルを活性化することで塩基性線維芽細胞成長因子 (basic fibroblast growth factor、bFGF) と同様の神経細胞保護作用を示す低分子化合物である。**1** はbFGFがもつ細胞増殖作用を示さず、脳移行性を有することから有望な神経疾患治療薬候補化合物と考えられた。しかし**1** に含まれるアミド結合が生体内で加水分解を受け、結果として生じる*N*-benzyl-4-(methylamino)piperidine (BMP) がリン脂質症を誘発することが明らかとなった。リン脂質症は特に薬物が長期間投与された場合にみられる毒性所見である。神経疾患の多くは慢性疾患であり、その治療薬は長期間投与されることが想定されるため、リン脂質症を誘発する懸念が小さいbFGF様化合物を創製する意義は大きい。こうした背景をもとに、筆者は**1** をリード化合物とし、BMP構造をリン脂質症を誘発する懸念の小さいジアミン構造に変換する(方針1)、及びアミド構造を加水分解を受けない1,2,3-トリアゾールに変換する(方針2)という2つのアプローチから新たなbFGF様化合物の探索研究を行った。

PLIPを有さないジアミン化合物の探索

方針1に従い、BMPと構造類似の40種のジアミン化合物について*in vitro*でリン脂質症誘起ポテンシャル (phospholipidosis-inducing potential、PLIP) を評価した。先行研究においてジアミン化合物はPLIPを有する可能性が非常に高いことが示唆されていたが、本研究ではPLIPを有さないジアミン化合物を見出した。また、低分子量のジアミン化合物においてはこれまでPLIPとの相関が報告されていたClogPやmost basic pKaではなく、second basic pKaを用いることでPLIPの有無を予測できる可能性があることを明らかにした。

PLIPを有さないジアミン化合物を用いたSUN13837誘導体の生物評価

PLIPを有さないジアミン化合物を用いた**1** の誘導体の生物評価を行ったところ、2,2-ジフルオロシクロプロピル基を有する化合物が最も強力な*in vitro*神経細胞保護作用 (**1** と比較して189% efficacy) を示し、良好な薬物動態プロファイルを有することが判明した。さらに本化合物は薬物排出トランスポーターであるP糖タンパク質の基質でなく、十分な脂溶性を有していることに注目し、脳移行性向上を目指して水素結合供与基を減らすべく構造変換を行い、*in vitro* 神経細胞保護作用が**1** と同等で、かつ脳移行性が格段に向上した新規化合物を見出した。

1,2,3-トリアゾールを用いたSUN13837誘導体の生物評価

方針2に従い**1** のアミド構造を1,4-二置換1,2,3-トリアゾールに変換したところ、*in vitro*神経細胞保護作用を示す化合物を得た。本化合物はCYP3A4に対するMechanism-based inhibition作用を有することから、これを低減させるために芳香族アミノ基を除去し、更に代謝安定性を改善する目的でフェニル基をシクロプロピル基に変換することで、強力な*in vitro*神経細胞保護作用と(同162% efficacy)、優れた薬物動態プロファイル及び良好な脳移行性を有する新規化合物を見出した。さらに、この化合物のトリアゾール環5位にメチル基を導入した化合物では*in vitro*神経細胞保護作用が大きく向上したことから(同311% efficacy)、1,4,5-三置換1,2,3-トリアゾールが**1** の3級アミド構造と類似の性質を有する可能性が示唆された。

以上、筆者は**1** をリード化合物として2つのアプローチで新規bFGF様低分子化合物の探索研究を行い、低分子量ジアミン化合物のPLIPの有無がこれまで報告例のなかったsecond basic pKaにより予測できる可能性、及びアミド構造を1,2,3-トリアゾールに変換することの有用性を示した。さらにそれぞれのアプローチから、リン脂質症リスクが低下し、中枢神経疾患治療薬として適した薬物動態プロファイルを有する化合物を見出すことに成功した。

以上のように、本論文は創薬科学に関する重要な知見を提供するものである。よって本論文は博士(薬科学)の学位論文として価値あるものと認める。さらに、令和3年2月16日、論文内容とそれに関連した試問を行った結果、合格と認めた。