

氏 名	ま の たか し 真 野 高 司
学位(専攻分野)	博 士 (工 学)
学 位 記 番 号	論 工 博 第 3877 号
学位授与の日付	平 成 17 年 11 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	Orally Available Novel Imidazole Inhibitors of 5-Lipoxygenase (経口吸収性新規 Imidazole 系5-Lipoxygenase 阻害剤についての研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 森 泰 生 教 授 濱 地 格 教 授 杉 野 目 道 紀

論 文 内 容 の 要 旨

5-Lipoxygenase (5-LO) は、アラキドン酸を代謝する酵素のひとつであり、leukotriene A₄ (LTA₄) を産生する。LTA₄ は直ちに代謝され、LTB₄・LTC₄・LTD₄・LTE₄ に変換される。LTB₄ は白血球遊走および白血球活性化作用、LTC₄・LTD₄・LTE₄ (cysteinyl-leukotrienes: CysLTs) は強力な血管透過性亢進作用・気管平滑筋収縮作用を有しており、喘息・アレルギー性鼻炎・リウマチ性関節炎などの炎症性・アレルギー性疾患に深く関わっている。したがって、5-LO の関与する LT の産生あるいは LT の作用を抑制する薬物は、上疾患の症状緩和に非常に有用である。本論文は、5 章から成り、5-LO 阻害剤の臨床的效果および5-LO 代謝産物の生体への病理的影響に基づく、医薬品開発における問題点に対する解決策を提案している。実際には、新規医薬品を発見するための構造活性相関研究の段階で、薬理活性のみならず薬物動態・薬物代謝ならびに毒性の観点からも、5-LO 阻害剤の構造の最適化を行うことの重要性を見出した。

第1章では、既知化合物である5-LO 阻害剤 ZD2138 を基本骨格とし、薬物動態的観点から見た ZD2138 の欠点である生物学的利用率の低さを、分子物性の1つである溶解度が不十分であると仮定し、溶解度の向上を目指した分子のデザインに基づいた構造活性相関研究を行った。その成果として、薬物活性を保持しつつ溶解度を向上させた新規 imidazole 系5-LO 阻害剤 4-[5-Fluoro-3-[4-(2-methyl-1*H*-imidazol-1-yl)benzyloxy]phenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamide を創製した。実際に、本化合物はサルでの経口投与後の血漿中濃度推移が有意に向上していた。

第2章では、上化合物が前臨床試験で示した毒性を回避するために、分子物性と薬物代謝の相関を利用し、安全性を向上させたリード化合物を創生した。即ち、第1章化合物は、前臨床毒性試験において、ラットに白内障の症状を引き起こしたことから、本毒性は代謝物が原因であると考え、log *D*_{7,4} の予測値を考慮に入れて代謝安定性を向上させたドラッグ・デザインを行った。メトキシ基を他の置換基に置き換えることにより、薬理活性を保持しつつより小さな予測 log *D*_{7,4} 値を持つ化合物を見出した。

第3章では、第2章で発見された化合物を大量に前臨床試験に供するために改良した合成法を示している。改良合成法には、芳香環に対する求核置換反応、効率の良い2*H*-3,4,5,6-tetrahydropyran (THP) 環の構築、nitrile 基の amide 基への選択的加水分解が含まれており、これらの手法は、他化合物にも応用可能である。

第4章では、上化合物をリード化合物として構造活性相関研究を行い、毒性を全く示さず、しかも生物学的利用率がより高い化合物を見出した。最適化検討では、2つのベンゼン環を結ぶリンケージ部と、中心のベンゼン環のフッ素原子の薬理活性に対する影響を検討した。改良合成法での工程数は4、全収率は44%に改善され、20 g スケールでの化合物の供給が可能となった。新規化合物は、十分な薬理活性と生物学的利用率を有し、白内障形成という毒性を全く示さなかったため、治験薬として臨床において試験が行われるに至った。

第5章では、薬理作用の観点から第4章化合物を凌ぐ化合物を発見するため、構造活性相関研究に適した化合物の合成法を見出し、さらにその方法を用いることにより効率よく構造変換を行い、第4章化合物よりも薬理作用の高い化合物を見出した。さらに、薬理活性的に好ましい THP 環の立体配座について議論している。

論文審査の結果の要旨

本論文は、5-Lipoxygenase (5-LO) 阻害剤に関する創薬工学的研究を、5章にまとめたものである。得られた研究成果は以下のとおりである。

1. 5-LO 阻害剤に関し、薬物動態的観点から見た欠点である生物学的利用率の低さを、不十分な溶解度が原因であると仮定し、その向上を目指した分子のデザインに基づいた構造活性相関研究を行い、薬物活性を保持しつつ溶解度を向上させた新規 imidazole 系 5-LO 阻害剤 4-[5-Fluoro-3-[4-(2-methyl-1*H*-imidazol-1-yl)benzyl oxy]phenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamide を創製した。
2. 上化合物が前臨床試験で示した毒性を回避するために、分子物性と薬物代謝の相関を利用し、安全性を向上させたリード化合物を見出した。
3. 2で発見した化合物を大量に前臨床試験に供するために改良した合成法を示した。本改良合成法には、芳香環に対する求核置換反応、効率の良い 2*H*-3,4,5,6-tetrahydropyran (THP) 環の構築、nitrile 基の amide 基への選択的加水分解が含まれ、他化合物にも応用可能である。
4. 上化合物をリード化合物とし、構造活性相関研究を行うことにより、毒性を全く示さず、しかも生物学的利用率がより高い化合物を見出した。
5. 薬理作用の観点から 4 の化合物を凌ぐ化合物を発見するため、構造活性相関研究に適した化合物の合成法を見出した。また、その方法を用いることにより薬理作用の強い化合物を見出した。ここでは、薬理活性にとって好ましい THP 環の立体配座についても議論している。

以上、本論文は、5-LO 阻害剤の臨床的効果に基づく医薬品開発における問題点を明らかにし、それに対する解決策として、新規医薬品を発見するための構造活性相関研究の段階で、薬理活性のみならず薬物動態・薬物代謝・毒性の観点からも、構造の最適化を行うことの重要性を示した研究成果である。得られた成果は、学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士(工学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成17年10月25日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。