

論文内容の要旨

博士論文題目 腫瘍壊死因子産生阻害剤の合成と構造活性相関および薬理作用に関する研究

氏名 藤原 範雄

【背景】腫瘍壊死因子(TNF- α)はインターロイキン-1(IL-1)や IL-6 と並ぶ強力な炎症性サイトカインの一つであり、抗腫瘍作用、抗ウイルス作用、他のサイトカインの誘導による免疫の活性化等、炎症や免疫反応において生体の恒常性維持に重要な役割を果たしている。一方で、その制御を逸脱した過剰産生は様々な疾患と関連しており、TNF- α 阻害剤が関節リウマチ、炎症性腸疾患や AIDS 等の治療薬として期待できる。実際、TNF- α 抗体などの生物製剤で関節リウマチや炎症性腸疾患の治療薬としての優れた効果が示されているが、抵抗性患者の存在、易感染性や発癌リスクの増大、投与経路や高価な薬剤費等の問題点も多く、より良い低分子薬剤の開発が望まれている。

【目的】本研究は、生物製剤の問題点を改善できる新規な低分子 TNF- α 阻害剤の創製を目指した。ジェネラルスクリーニングより見出されたパビン、フェニルキナゾリンの異なる 2 系統の化合物をリードとして、構造活性相関を明らかにし、活性の向上を図るとともに動物モデル等で有効な化合物を見出すこと目的とした。

【結果】パビン誘導体からの展開では、そのユニークな構造と合成中間体のテトラヒドロキシパビナン生成反応の特殊性から、カテコール部と架橋窒素上の変換を中心に行った。前者はメチレンジオキシのような閉環構造が活性に重要であり、後者の置換基は種々の官能基に許容であったが立体的制約のある狭いファーマコフォアが示された。一連の誘導体は、エンドトキシンショックモデルにおいて経口投与での致死抑制活性を示し、その効果は化合物の血中 TNF- α レベルの抑制に基づくものであることを確認できた。

もう一つのリード化合物であるフェニルキナゾリンは、構造から懸念される副作用回避、経口吸収性の改善と新規性を考慮した独自骨格への展開を目指した。その結果、ピペリジニルキナゾリン、さらに最適化により、ピペリジニルピリミジン誘導体を見出すことに成功した。代表化合物は先のパビン体よりも強いTNF- α 産生阻害活性を有し、マウス関節炎モデルにおいて予防的/治療的な抑制効果を示した。また製法検討も実施し、合成上問題であった縮合反応での異性体生成を回避した簡便かつ温和な条件での大量合成可能なルートを確立できた。

また、TNF- α とHIV-1遺伝子転写調節領域の共通性からTNF- α 産生阻害剤の抗HIV作用が期待できる。実際、ピペリジニルピリミジン誘導体の一部に強いHIV-1 LTR活性化阻害活性とウイルス増殖抑制作用を確認した。作用メカニズムは異なると考えられたが、詳細な検討の結果、ピペロニロイル置換基の特異性を除けば両者の構造活性相関は極めて類似しており、TNF- α 産生阻害と抗HIV活性の両作用を持つ化合物を多数見出した。これら誘導体はウイルス由来の制御因子Tatによる作用も強く阻害し、より強い抗HIV作用が期待される。

氏名	藤原 範雄
----	-------

(論文審査結果の要旨)

腫瘍壊死因子(TNF- α)は炎症や免疫反応における中心的な役割を担うサイトカインの一つであるが、その過剰産生は逆に様々な疾患につながり得る危険性も有している。TNF- α 抗体などの生物製剤が関節リウマチや炎症性腸疾患の治療薬として優れた効果を示すものの、抵抗性患者の存在、易感染性と発癌リスクの増大、投与経路や高価な薬剤費等の問題も残っている。本論文では、こうした生物製剤の問題点を改善するべく新規な低分子 TNF- α 産生阻害剤の創薬研究を行い、パビン、フェニルキナゾリンの異なる2系統の化合物をリードとして合成展開し、以下に示す結果を得た。

1. パビン誘導体の合成、構造活性相関と薬理活性

ジヒドロキシフェニルセリンのユニークな反応により得られたテトラヒドロキシパビナンを用い、カテコール部と架橋窒素上の変換を中心に行った。構造活性相関について、いずれの部位も立体的制約の大きい非常に狭いファーマコフォアが示された。活性誘導体は、*in vivo* エンドトキシンショックモデルにおいて有効であり、その効果は血中 TNF- α レベルの抑制に基づく作用であることを確認した。

2. ピペリジニルピリミジン誘導体の合成、構造活性相関と薬理活性

公知化合物のフェニルキナゾリンから吸収性の改善と副作用につながり得る多彩な薬理活性の回避も念頭に独自骨格への展開を目指した。詳細な構造活性相関の検討と最適化により、新規ピペリジニルピリミジン誘導体を見出すことに成功した。代表化合物の関節炎モデルの評価において経口投与での予防的/治療的な抑制効果を確認し、炎症性疾患の治療薬としての可能性が示された。また製法検討により、合成上問題のあった縮合反応での異性体生成を回避した簡便で温和な条件による大量合成可能なルートを確立した。

3. TNF- α 産生阻害剤の抗 HIV 活性

TNF- α とHIV-1遺伝子転写調節領域の共通性から、TNF- α 産生阻害剤の直接的な抗HIV活性を評価し、ピペリジニルピリミジン誘導体の一部に強いHIV-1 LTR活性化阻害作用を確認した。両活性に明確な相関は認められないが、ピペロニロイル構造の特異性を除けば構造活性相関は極めて類似していることが明らかとなり、TNF- α 産生阻害とHIV転写活性化阻害作用を有する化合物を見出すことに成功した。また、いくつかの誘導体ではウイルス由来の制御因子(Tat)による作用も強く阻害し、より強い抗HIV活性が期待できることが示された。この結果は、TNF- α 産生によるウイルスの増殖、悪液質や痴呆などの抑制効果とともに、直接的なHIV活性化の抑制作用から、新しい抗HIV療法のアプローチとして興味深い。

以上のように本論文では、リード化合物からの合成展開において構造活性相関を検討し、独自の構造を有し、かつ薬効評価においても有効性を示す低分子 TNF- α 産生阻害剤の研究を行った。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。