

PKC θ を標的とした新規免疫抑制剤の合成研究

國川, 茂輝

<https://hdl.handle.net/2324/2236341>

出版情報 : Kyushu University, 2018, 博士 (創薬科学), 論文博士
バージョン :
権利関係 :

氏 名 : 國川 茂輝

論文題名 : PKC θ を標的とした新規免疫抑制剤の合成研究

区 分 : 乙

論 文 内 容 の 要 旨

臓器移植とは機能不全に陥った臓器を第三者から提供された臓器を入れ替える治療法である。世界中で行われている一方、その際に起こる免疫拒絶反応が問題となっており、移植臓器の生着率を向上させるには拒絶反応を抑えることが重要である。現在、拒絶反応を抑えることを目的として、カルシニューリン阻害剤(CNI)であるシクロスポリン・タクロリムスやイノシンーリン酸デヒドロゲナーゼであるミコフェノール酸モフェチル(MMF)が臨床において用いられている。これらの薬剤の誕生により、生着率は飛躍的に向上した一方、薬剤の標的が免疫系以外の広範に及び、CNIには腎機能障害、MMFには消化管障害といった副作用が報告されている。そのため、より副作用が低減された新たな作用機序を持つ免疫抑制剤の開発が望まれている。

セリン/スレオニンキナーゼは細胞内の多彩なシグナル伝達に関与している。その一つであるProtein kinase C (PKC)は、細胞の増殖や分化に密接に関わっており、現在 11 種のアイソザイムが知られている。アイソザイムの一つである PKC θ は、カルシウムイオン非依存型のプロテインキナーゼであり、カルシニューリンとは異なる伝達経路を経て、免疫反応において中心的な役割を果たすインターロイキン-2 (IL-2)を産生する。他のアイソザイムと比較して発現部位が T リンパ球や骨格筋に限局しており、副作用の少ない免疫抑制剤のターゲットとして期待されている。またノバルティス社によって見出された PKC θ 阻害剤 sotrastaurin の臨床報告からも、PKC θ 阻害剤は免疫抑制剤として有望であると考えられる。以上の背景を基に、筆者らは臓器移植時の拒絶反応抑制を目的として、PKC θ を標的とした新規免疫抑制剤の合成研究を行った。

第一章では CYP3A4 阻害や P-gp 基質性に懸念点のある他社特許化合物 **10** より合成展開を行い、脂溶性や極性表面積に着目した展開を行うことで CYP3A4 阻害や P-gp 基質性に懸念が少なく、PKC θ 阻害活性が良好な化合物 **22f** を創出することに成功した。

第二章では、中程度の PKC θ 阻害活性(IC₅₀ = 24 nm)を示す自社ライブラリ由来の化合物 **29** より合成展開を行った。より高活性な化合物を創出するために、PKC θ のホモロジーモデルを用いた。化合物 **29** とのドッキング解析の結果より判明したヒンジ領域との相互作用及び疎水性ポケットを利用することで活性が良好な **42m** を見出した。その後、溶解度向上のため水酸基を導入した **43c** を創出した。活性・物性が良好な **43c** は動物モデルであるラット心移植試験において代表的な免疫抑制剤である MMF と同等の生着延長作用を示した。

第三章では第二章で見出した化合物 **43c** の課題である CYP3A4 阻害の改善を目的としてさらなる構造最適化を行った。化合物 **43c** の 4 位の末端のアダマンチルアミンが代謝部位で、CYP3A4 阻害の要因であると仮説を立て、立体的に大きな置換基を導入した **69** を合成したところ、CYP3A4 阻害の改善に成功した。続いてさらに CYP3A4 阻害の改善と溶解度の改善を行うために、脂溶性の低減に着目した合成展開を行うことで CYP3A4 阻害作用が低減され、溶解度が良好な **73** を見出すことに成功した。化合物 **73** はアイズザイム及びキナーゼ選択的阻害作用を示し、PK も良好であることから動物モデルでの試験を行った。その結果、単剤として生着延長作用を示すだけでなく、タクロリムスとの併用試験においても生着延長作用を示した。以上のことから化合物 **73** は免疫抑制剤としての開発が期待できる。本研究成果は今後の PKC θ 阻害剤の研究及び開発に有用な知見を与えるものである。

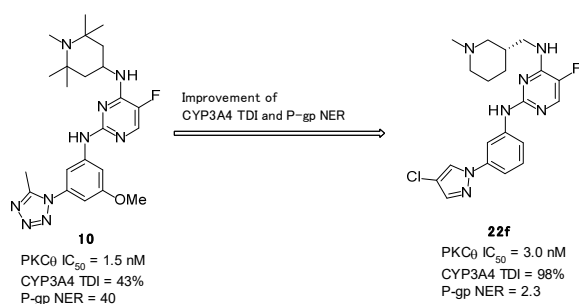


Figure 1. Summary of Chapter 1.

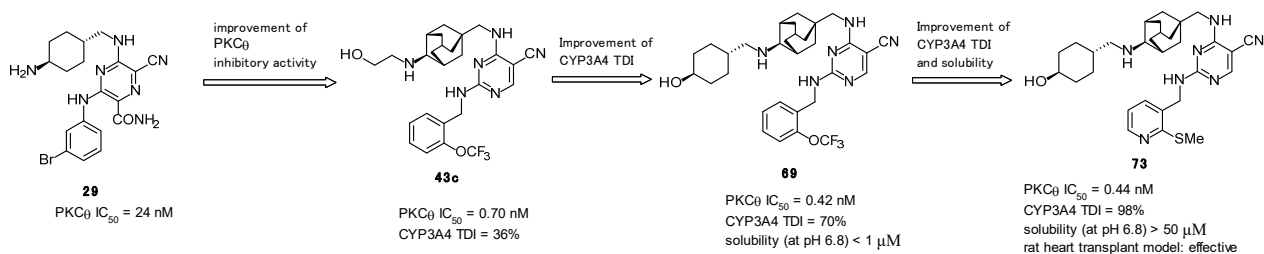


Figure 2. Summary of Chapter 2 and 3.

【研究結果の掲載誌】

- (1) *Bioorg. Med. Chem.*, **23**, 3269-3277 (2015).
- (2) *Bioorg. Med. Chem.*, **26**, 5499-55009 (2018).
- (3) *Bioorg. Med. Chem.*, **27**, in press (2019).