

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 :

(様式9-3)

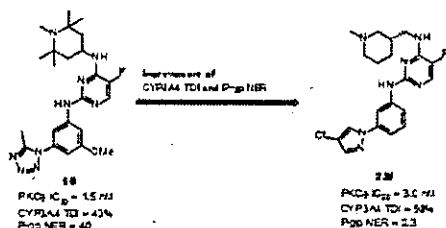
氏名	國川 茂輝
論文名	PKC θ を標的とした新規免疫抑制剤の合成研究
論文調査委員	主査 九州大学薬学府 教授 大嶋孝志 副査 九州大学薬学府 教授 佐々木茂貴 副査 九州大学薬学府 教授 平井剛 副査 九州大学薬学府 講師 森本浩之

論文審査の結果の要旨

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と入れ替える治療法の中で、臓器移植の際に起こる拒絶反応が临床上問題となっている。この拒絶を抑える目的として免疫抑制剤が使われており、主剤としてカルシニューリン阻害剤(CNI)であるタクロリムスを用い、補助剤として MMF 等を用いる併用療法が主流となっている。一方、既存の薬剤の課題として、免疫系細胞以外への作用もあり、安全域が狭く、副作用が起こることが知られており、副作用が低減された免疫抑制剤の開発が望まれている。

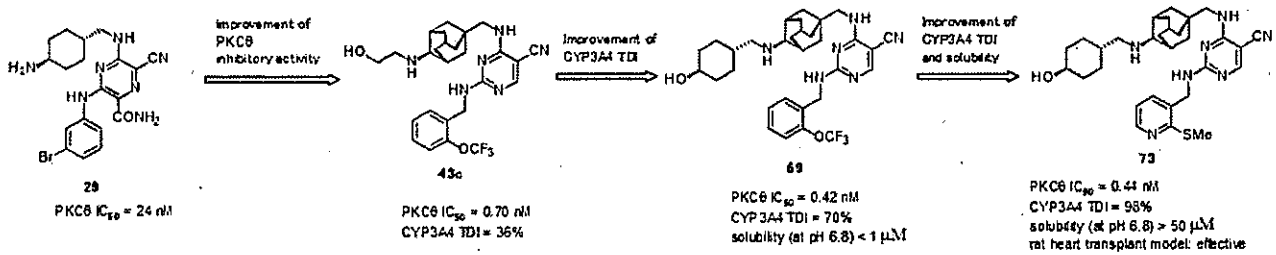
これらの状況を踏まえ、國川氏は新たな免疫抑制剤の標的として PKC θ に着目した。PKC はセリン・スレオニンキナーゼの一つであり、細胞の分化や増殖・細胞死に関与していることが知られている。PKC には 11 以上のアイソザイムがあり、3 つのサブファミリーに分類され、PKC θ は novel PKC に属し、カルシウムイオンと結合する C2 ドメインをもたない。また発現部位が T リンパ球や骨格筋に限局しており、ノックアウトマウスでの異常も報告されていない。現在主剤として用いられている CNI が Ca イオンが関与する伝達経路を阻害する一方、PKC θ は Ca イオンが関与しない伝達経路にあり、PKC θ 阻害剤によって、T 細胞の分化・増殖に関与する IL-2 の産生を阻害し拒絶反応を抑制することができると考えられる。また PKC θ 阻害剤である sotrastaurin がヒト腎移植試験にて有効性を示すことが報告されている。以上のことから PKC θ は新規免疫抑制剤の標的として有望であると言える。

第一章では Rigel 社から報告されている化合物 10 を出発物質とし、課題である CYP3A4 阻害作用及び P-gp 基質性を改善すべく合成展開を行い、脂溶性低減・極性分子表面積(TPSA)を低減させることで、CYP3A4 阻害作用及び P-gp 基質性が改善された化合物 22f を創出した。



第二章では自社ライブラリ由来化合物からの合成展開を行い、ドッキング解析を利用することで活性及び溶解性が向上した化合物 43c を見出し、動物モデルであるラット心移植試験において生着延長作用を確認した。続いて第三章では第一選択薬であるタクロリムス(CYP3A4 によって阻害される)との併用を可能にするために CYP3A4 阻害作用改善を目的として、さらなる合成展開を行いかさ高い置換基の導入及び脂溶性低減により CYP3A4 阻害作用が改善された有望化合物 73 を見出した。本化合物は PK プロファイル、アイソザイム及びキナーゼ選択性が良好であり、ラット心移植試験において単

独及び併用試験において生着延長作用を示した。従来報告があった sotrastaurin が他のアイソザイムに対しても阻害活性を有する非選択的 PKC θ 阻害剤であるのに対して、本化合物はラット心移植試験において生着延長作用を示した初めての PKC θ 選択的阻害剤であると言える。



本研究における活性を向上させる手法、CYP3A4 阻害作用及び P-gp 基質性を改善させる分子をデザインする手法は医薬品創製において有用な知見であるといえ、臨床上の意義も大きく、本研究は創薬科学に多大な貢献をするものである。

以上のように、國川氏は博士論文にふさわしい研究結果を十分に得ており(筆頭論文 3 報)、本審査における発表・質疑・応答も博士の学位を授与するに十分なものであったため、博士(創薬科学)の学位に値すると認める。