

氏名	庄子 幸倫
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位記授与番号	博甲第 4539 号
学位授与の日付	平成 24 年 3 月 23 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科創薬生命科学専攻 (学位規則第 5 条第 1 項該当)
学位論文の題目	ACAT 阻害作用を有する新規スルホンアミド誘導体の創製
論文審査委員	教授 宮地 弘幸 准教授 永松 朝文 准教授 加来田 博貴

学位論文内容の要旨

我が国における心筋梗塞，脳梗塞など動脈硬化性疾患の死亡率はガンに次いで高く，生活の欧米化により益々増加する傾向にある．動脈硬化の薬物治療はスタチンによる LDL 低下療法が主流であるが，心疾患死および脳卒中死の防止は約 30%に留まり，新たな抗動脈硬化薬の開発が望まれている．コレステロールと長鎖脂肪酸とのエステル化を触媒する酵素 ACAT の阻害薬が新たな動脈硬化症治療薬として注目されてきたが，未だ開発に成功したものはない．インドリン型 ACAT 阻害薬パクチミベ(Pac)は優れた経口吸収性，実験的抗動脈硬化作用および安全性を示したが，臨床試験において冠動脈硬化巣退縮作用を示さなかった．その原因として Pac は蛋白結合率が高いため，硬化巣内マクロファージへの移行性が低く十分に ACAT 阻害作用を発揮しなかったのではないかと考えた．そこで，Pac より脂溶性および蛋白結合率が低く，強力な ACAT 阻害作用を有する新規インドリン誘導体の創製を目指した．まず，Pac のインドリン 5 位カルボキシル基を種々極性基で置換し， $\log D_{7.0}$ 値，肝 ACAT 阻害作用およびマクロファージ泡沫化抑制作用を測定した．5 位メタンスルホンアミド誘導体が 5 位無置換誘導体および Pac よりも強力な肝 ACAT 阻害作用および泡沫化抑制作用を示した．次に種々の 1 位アルキル 5 位メタンスルホンアミド誘導体を合成し， $\log D_{7.0}$ -肝 ACAT 阻害作用相関および $\log D_{7.0}$ -泡沫化抑制作用相関を無置換誘導体および Pac と比較した．メタンスルホンアミド誘導体の $\log D_{7.0}$ -作用曲線は無置換誘導体および Pac 誘導体よりも低濃度側に位置した．以上の結果から，5 位メタンスルホンアミド基は脂溶性および蛋白結合率が低く強力な肝 ACAT 阻害活性および泡沫化抑制作用を有する化合物の設計に有用であることが明らかになった．また，1 位ブチル 5 位メタンスルホンアミド誘導体 KY-248 は Pac より脂溶性および蛋白結合率が著しく低く，かつ優れた活性および動態特性を有するため冠動脈硬化症患者において動脈硬化巣退縮作用を示す可能性があり，今後の開発進展が期待される．

論文審査結果の要旨

【論文概要】本論文は、冠動脈硬化症患者におけるプラーク退縮作用を期待して創生された ACAT 阻害作用を主たる作用として有する一連のスルホンアミド誘導体の創製と、代表的化合物 31, 33 に関する薬物動態効果、*in vivo* 脂質低下作用に関して纏めた論文である。本論文は、著者所属企業において臨床治験を行っていた ACAT 阻害剤パクチミベがプラーク体積現象効果が認められずドロップしたことに関し、臨床薬用量ではプラークにおける ACAT 阻害活性が十分発揮できなかったとの仮説を立て、その改善（打開）策として、パクチミベより低脂溶性で、なおかつ蛋白結合率を低減させた化合物創製が必要との作業仮説を立てた。パクチミベの課題は 5 置換基であるカルボキシメチル基という乖離性置換基導入のためと推定して各種非乖離性の置換基導入体の合成を行い各種物理化学的特性を測定することによりメタンスルホニルアミノ基を有する化合物 31 および 33 を次なる候補として選定するに至った。双方の化合物に関して薬理作用ならびに薬物動態特性を評価することにより特に 33 脂溶性、蛋白質結合性および活性のバランスが最適でパクチミベの課題を克服した化合物であることを前臨床研究の成果として見出した。新たな候補化合物、分子ツールを見出したとする内容である。

【審議内容】

事前審査：1月23日の第一回審議前に、送付されてきた論文が、博士論文としての体裁になっておらず、あたかも開発候補品の販売促進資料的な記述が非常に多く認められた。審査委員会としては事前審査段階で、全面的な改定を要求した。改訂版は1月20日に郵送されてきたので、審査委員会では改訂版をもとに審査を行った。

口頭試問1（1月23日）：改訂版論文に関して審査ならびに、関連する有機化学・医薬化学の質疑応答が、主査・副査より行われた。まず、章立ての構成ならびに表現の訂正、合成された化合物のどこに申請者のアイデアがあるのか？どこに申請者の研究に対するオリジナリティがあるのか？どの実験は申請者の手によるもので、どの実験は共同研究者による物かが不明確等が副査より指摘された。また化合物合成の実験項に関する記述が不適切である点も副査より指摘され、さらなる全面改定を求めた。

口頭試問2（1月27日）：各副査からの指摘事項のほぼ全てが指摘通りに改定されたことを主査が確認した。但し、実験項に関しては現在物理化学特性を再測定している物もあるので、その部分は最終的に適切に修正する旨を主査が確認した。指摘事項の残りの部分も修正した物を、2月初旬には最終原稿を主査が確認する予定である。

本研究内容は三回の改定の結果、治験まで進んだ ACAT 阻害剤パクチミベの臨床的課題に適切な作業仮説を設定し、その克服のための構造変換を自ら発想・合成し、前臨床段階ではあるが、パクチミベの課題を克服した化合物を見出したという内容になった。ACAT の機能解析および、ACAT 阻害をメカニズムとする動脈硬化抑制剤創製研究という創薬化学領域に対して一定以上の知見・貢献を与える物となったとこの段階で判断されたので、本論文は学位（博士）論文として合格と、審査委員会として判断する。