

審査結果の要旨

論文題目「血管内皮細胞増殖因子受容体2キナーゼ阻害薬の合成研究」

学位申請者 大黒 裕哉

がん(悪性腫瘍)は、日本人の死因第一位の疾患で、国を挙げてがん対策が推進されている。多くの治療薬はがん細胞のみならず、正常細胞にも作用し、重篤な副作用を呈することがある。そこで、がん細胞特異的に作用する治療薬の開発が望まれている。ところで、腫瘍は、自身の増殖に必要な酸素、栄養の供給、あるいは他臓器への転移のため、血管を自身のところへ引き込む現象、すなわち血管新生を活発に行っている。この血管新生を阻害できれば、腫瘍への酸素および栄養の供給を遮断し、腫瘍の増殖を抑制できると考えられる。本論文は、血管新生の中心的な役割を担う血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)2をターゲットとする低分子 VEGFR2 キナーゼ阻害薬の設計と合成を行い、その生物評価について述べたもので、7章から構成されている。

まず、第1章では、新規抗がん剤として血管新生を阻害する VEGFR2 キナーゼ阻害薬に関する背景と、阻害薬の分子設計について述べられている。既存の type2 キナーゼ阻害薬を解析し、相互作用部分としてヒンジバインダー(A)、水素結合ドナー/アクセプター(Y)、脂溶性基(R)の3つの部分構造を最適化し新規阻害薬を見いだすという本研究の戦略が述べられている。

第2章では、ピロロ[3,2-*d*]ピリミジンをヒンジバインダーとする化合物群の合成と評価が述べられている。なかでも、フェニルウレイドを有する 20d が強力な VEGFR2 阻害活性を示すことを見出した。また、VEGFR2 の複合体 X 線結晶構造解析から、20d が type 2 VEGFR2 キナーゼ阻害薬であることを明らかにした。また、20d が既知の type 1 VEGFR2 キナーゼ阻害薬と比較し、キナーゼ選択性が高く、安全面でも優れていることが示された。

第3章および第4章では、ヒンジバインダーとして新たにイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジンを見出している。種々検討の結果、強力な VEGFR2 阻害活性を示すアミド誘導体 30b を創出した。また、ヒンジバインダーを変換することによりプロファイルの異なる化合物を創出できることを提示した。さらに、30b のイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン2位にアミノ基を導入し、強力な *in vitro* 活性のみならず良好な経口吸収性を示す 54a を見出すことに成功している。化合物 54a は、マウス抗腫瘍試験において優れた薬効を示し、顕著な有害事象も認められず、臨床試験実施化合物 TAK-593 として選択されたことは特筆に値する。

さらに第5章では、*in vitro* 活性と物性に優れた[1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリジン 65d を見出すことに成功している。65d が結合速度、解離速度ともに極めて遅いことを示し、薬効面においても優れていること明確にした。

第6章では、新規な type 2 VEGFR2/FGFR1 デュアルキナーゼ阻害薬を創出する方法論を展開した。第2章で開発したピロロ[3,2-*d*]ピリミジン誘導体 20a が有する3つの鍵相互作用部位(A, Y, R)に加え、さらなる相互作用部位として、ピロロ[3,2-*d*]ピリミジン部位および末端ベンゼン環の修飾を検討している。その結果、末端ベンゼン環にピペラジン構造を導入した 941 が強力な FGFR1 を示すことを見出した。本章の分子設計手法は FGFR1 キナーゼ以外のキナーゼを標的とする阻害薬の創出にも適用可能である。

第7章では、本論文を総括している。本研究で得られた成果は、単に抗がん薬候補化合物の創に留まらず、今後のキナーゼ阻害薬のドラッグデザインに指針を与えるとともに、有機合成化学、医薬品化学等の分野に極めて大きな影響及ぼす内容である。

以上の論文内容に対し、各審査委員から、有機合成化学、生物有機化学、生物化学、医薬品化学、

薬理学、薬物動態学など幅広い領域に亘る専門的な質疑が行われた。申請者は豊富な経験に裏打ちされた深い知識を基にすべて明確に回答した。また、学位論文公聴会では、学内外からの参加者の質問に対し、何ら問題なく回答している。

以上の結果、本論分は学位論文として十分な内容を有するものと審査委員全員の一致で判定された。したがって、申請者 大黒裕哉は東海大学博士（工学）の学位を授与されるに値すると判断した。

論文審査委員

| | | | | | |
|----|--------|----|----|---------------|-------------------|
| 主査 | 理学博士 | 稲津 | 敏行 | 工学部教授 | (総合理工学研究科総合理工学専攻) |
| 委員 | 工学博士 | 長瀬 | 裕 | 工学部教授 | (総合理工学研究科総合理工学専攻) |
| 委員 | 博士(理学) | 岩岡 | 道夫 | 理学部教授 | (総合理工学研究科総合理工学専攻) |
| 委員 | 薬学博士 | 蟹江 | 治 | 東海大学糖鎖科学研究所教授 | (総合理工学研究科総合理工学専攻) |
| 委員 | 理学博士 | 木村 | 穰 | 医学部教授 | (医学研究科先端医科学専攻) |
| 委員 | 博士(理学) | 北條 | 裕信 | 大阪大学蛋白質研究所教授 | |