

研究課題：含ケイ素ジフェニルメタン型化合物の医薬化学への展開

課題 1：STS 及び ER α を標的とした多重薬理型ホルモン依存性乳がん治療薬の創製

【背景・目的】

ホルモン依存性乳がんは、生体内で生成するエストロゲンがエストロゲン受容体 α (ER α) を刺激することでがん細胞の増殖が進行する疾患であり、治療薬としては ER α アントゴニスト (拮抗薬) が用いられている。また、近年このタイプの乳がんの治療標的として、エストロゲンの合成に関わるステロイドサルファターゼ (STS) と呼ばれる酵素が注目されている。STS は、血漿中に多く存在するエストロン硫酸エステル (E1S) を組織内で分解し、エストラジオール (E2) の前駆体であるエストロン (E1) へ変換する酵素である。そこで、本研究では「STS 阻害活性」と「分解物による ER α アントゴニスト (拮抗) 活性」の 2 つの阻害作用を有する多重薬理型ホルモン依存性乳がん治療薬の創製を計画した。

【化合物デザイン】

STS 阻害剤として報告されているビスフェノール型の化合物 **1** は強い STS 阻害作用を有するが、**1** との反応によって生じると推定される化合物 **2** は ER α に対するアゴニスト (作動) 活性を有するため、**1** は乳がん治療薬としては不適であると考えられる (Figure 1)。一方で、私の所属研究室では **2** と類似の構造を有するジフェニルシラン誘導体 **10b** が、ER α に対するアントゴニスト活性を示すことを見出している。そこで、私はジフェニルシラン構造を基盤とし、分解物であるフェノール誘導体が ER α に対するアントゴニスト作用を示すような STS 阻害剤の設計を行うこととした。

【生物活性評価結果】

合成した種々の誘導体に関して、スルファメート誘導体 **3-7** については STS 阻害活性評価を (Table 1)、分解物に相当するフェノール誘導体 **8-12** については ER 転写活性評価を行い (Table 2)、それぞれの構造活性相関を明らかにした。

合成したジフェニルメタン誘導体 **3a-7a** (X = C) の STS 阻害活性は、いずれも既知化合物 **1** より弱いものであった。一方、ジフェニルシラン誘導体 (X = Si) では、R¹ がエチル基以下の嵩高さの化合物群 (**3b-5b**) で STS 阻害活性 (82-96% at 1 μ M) を示した。

ER α 転写活性については、リンカー原子 X 上に R¹ としてエチル基またはプロピル基を有し、ベンゼン環上に R² としてメチル基を有する化合物群 **10** 及び **11** が高いアントゴニスト活性を示した。

【まとめ】

STS 阻害活性ならびに ER α 転写活性の構造活性相関の結果をあわせると、リンカーとしてジエチルケイ素、ベンゼン環上にメチル基を有する化合物 **5b** が、「STS 阻害活性」と「分解物による ER α アントゴニスト活性」の 2 つの阻害作用を有する多重薬理型ホルモン依存性乳がん治療薬として有効であると考えられる。本研究の成果は、ホルモン依存性乳がんに対する多重薬理治療薬創製戦略の一提案になると考えている。

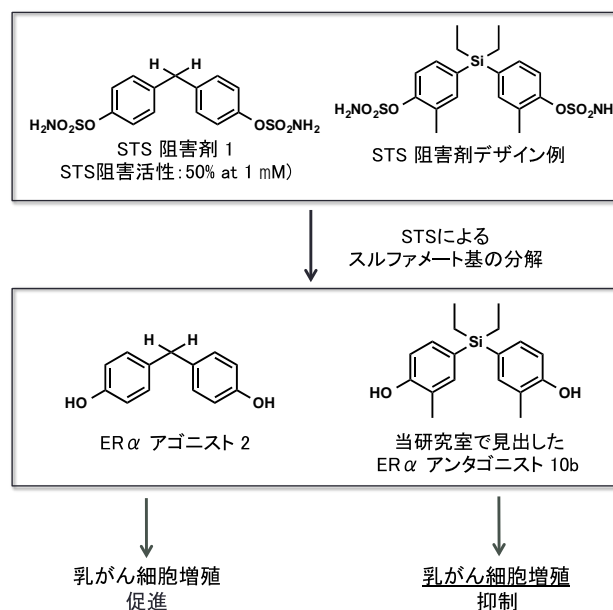
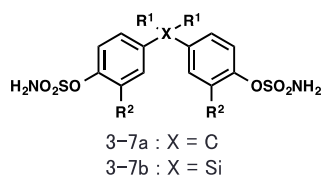


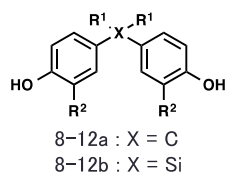
Figure 1. 分解物の ER α アゴニストを ER α アントゴニストへ転換するための構造展開

Table 1. STS阻害活性評価



compound	R ¹	R ²	STS阻害活性 (% at 1 μ M)	
			C	Si
3a, b	Me	H	5	82
4a, b	Et	H	30	96
5a, b	Et	Me	25	83
6a, b	<i>n</i> -Pr	Me	21	19
7a, b	<i>n</i> -Bu	Me	28	16

Table 2. ER転写活性評価



compound	R ¹	R ²	ER α アントゴニスト活性 IC ₅₀ (nM)	
			C	Si
8a, b	Me	H	>300	>300
9a, b	Et	H	120	120
10a, b	Et	Me	3.5	30
11a, b	<i>n</i> -Pr	Me	4.9	26
12a, b	<i>n</i> -Bu	Me	14	>300

課題2：含ケイ素 PPAR リガンドの創製 ~シスオレフィンにケイ素リンカーで置換~

【背景・目的】

私は以前、安定性に問題があったスチルベン構造を有するチューブリン重合阻害剤 combretastatin A-4 (CA-4) (13) の、シスオレフィンにアルキルケイ素に置換することで、CA-4 (13) の抗腫瘍活性を維持しつつ、安定性を改善することに成功した (Figure 2)。この結果は、アルキルケイ素がオレフィンの代替構造になり得ることを示唆している。そこで、本節ではスチルベン構造以外のシスオレフィンの代替構造としてもアルキルケイ素が機能しうるかを検討すべく、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 α (PPAR α) のアゴニストである Oleoylethanolamide (OEA) (15) が有する長鎖アルキル鎖中のシスオレフィンの代替構造として、アルキルケイ素が機能するかを検証した (Figure 3)。

【化合物デザイン】

はじめに、オレフィン、ケイ素原子及び炭素原子に直結したアルキル鎖の物理化学的性質を知るために、自由度が小さく計算の容易な化合物 (Z)-hex-3-ene (16)、diethyldimethylsilane (17) 並びに 3,3-dimethylpentane (18) について、計算化学を実施し、分子中の炭素原子間の距離 d を計測した (Figure 4)。

その結果、ケイ素化合物 17 の距離 (d) はオレフィン化合物 16 のシス炭素-炭素二重結合の長さと同様であった。一方、対応する炭素体 18 の距離 (d) は、16 及び 17 の距離より短かった。

このことから、オレフィンの代替として妥当な構造はケイ素であると考え、OEA (15) のシスオレフィンをアルキルケイ素に置換したケイ素誘導体を合成し、生物活性評価を行うこととした。

【生物活性評価結果】

合成した種々の誘導体について、PPAR α , δ , γ 各サブタイプに対する転写活性を評価した (Table 3, 4)。OEA (15) のシスオレフィンをアルキルケイ素に置換した化合物のうち、いくつかの合成化合物は PPAR α アゴニスト活性を示した。中でも、置換基 R にエチル基を導入した化合物 21 は最も高い PPAR α アゴニスト活性を示した。また、ケイ素上のアルキル鎖長を変換した化合物については、オクチル基をヘキシル基に変換した化合物 25 の PPAR α に対するアゴニスト活性は 21 を下回っていたが、一方で OEA (15) 及び 21 を上回る PPAR δ アゴニスト活性を示した。

【まとめ】

PPAR α リガンドとしての OEA (15) に関しては、シスオレフィンのアルキルケイ素による代替は不可能ではないが、有利ではないと考えられる。一方で、シスオレフィン構造をアルキルケイ素に置換することで、PPAR δ に対する活性が向上する傾向が認められた。

本研究の結果から、シスオレフィン構造を有する化合物の構造展開において、アルキルケイ素の導入は多様な生物活性化合物を創製する上で 1 つの有効な手法であると考えられる。

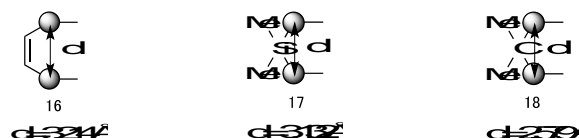
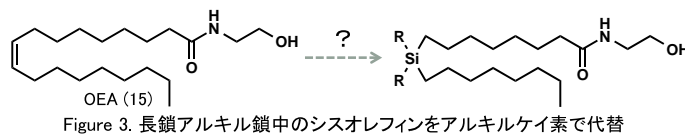
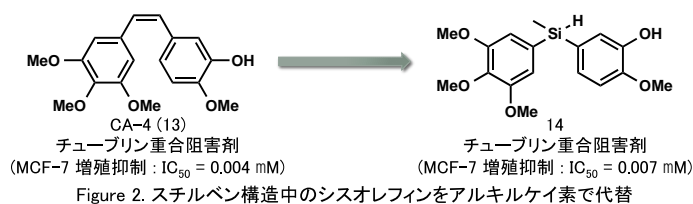


Table 3. OEA (15) 及び化合物 19-23 の PPAR 転写活性評価

compound	R	agonistic activity (%) at 30 μ M ^a		
		PPAR α	PPAR δ	PPAR γ
OEA (15)	-	71	24	NA
19	-	9	2	NA
20	Me	19	16	NA
21	Et	30	24	NA
22	<i>n</i> -Pr	19	27	NA
23	<i>n</i> -Bu	NA	NA	NA

^a % of maximal activation of GW7647 at 30 nM

^b % of maximal activation of GW501516 at 30 nM

^c % of maximal activation of rosiglitazone at 10 μ M

NA means no activity at 30 μ M

Table 4. OEA (15)、化合物 19-20 及び化合物 24-25 の PPAR 転写活性評価

compound	n	m	agonistic activity (%) at 10 μ M ^a		
			PPAR α	PPAR δ	PPAR γ
OEA (15)	-	-	21	2	NA
19	-	-	2	NA	NA
20	7	7	4	17	NA
24	6	7	4	7	NA
25	7	6	3	31	NA

^a % of maximal activation of GW7647 at 30 nM

^b % of maximal activation of GW501516 at 30 nM

^c % of maximal activation of rosiglitazone at 10 μ M

NA means no activity at 30 μ M