

論文内容要旨

深在性真菌感染症は、易感染患者に発症する日和見感染症のひとつとされ、一般に重篤な感染症であり、いったん発症すると致命的な転帰をたどることが少なくない。主要な起因菌にカンジダ属があり、院内感染による致死率は39%と細菌感染症と比して高く、当該感染症は医療満度の極めて低い疾患のひとつである。また、高齢化社会の進行に伴う癌、糖尿病などの基礎疾患、抗癌剤・ステロイドなどの免疫抑制剤の多用による免疫機能の低下、さらには、カテーテルおよび人工弁留置などの高度侵襲医療、移植などの医療技術進歩による深在性真菌症のリスクファクターを有する患者の増加に伴い、深在性真菌症発症は年々増加の傾向にある。

現在臨床において深在性真菌感染症の治療に用いられている薬剤は、アゾール系、キャンディン系、およびポリエン系の3系統のみであるが、それぞれ耐性菌の出現、低い経口吸収性、および毒性等の問題を有し、いずれの薬剤も医療現場のニーズを十分に満たすものではない。このような状況から、新規作用機序の抗真菌薬の開発が急務となっている。

近年、新たな作用標的として β -1,6-グルカン合成阻害に着目した研究が行われている。Figure 1に示すピリドベンズイミダゾール誘導体1は、抗真菌活性を指標とした化合物スクリーニングにより、第一三共株式会社において見出された選択的 β -1,6-グルカン合成阻害薬であり、*Candida glabrata*に対して良好な増殖阻害活性を示すことが北村らによって報告されている (minimum inhibitory concentration : MIC = 0.25 μ g/mL)。また、竹下らは、本化合物の置換基最適化により、*Candida glabrata*に対して強力な抗真菌活性を示す化合物2を獲得している (MIC = 0.063 μ g/mL)。しかしながら化合物2の水溶性や代謝安定性には改善が必須であると考えられた。

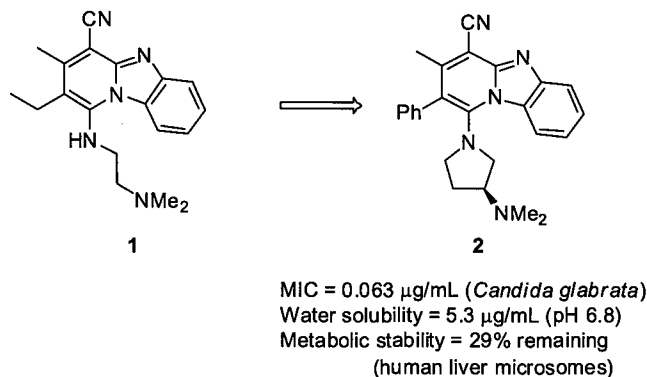


Figure 1

一般に化合物の物性に問題がある場合、生体内で十分な薬効を発揮することが困難である。そこで著者は、カンジダ属に対する強力な阻害活性と高い溶解性や代謝安定性など良好な物性を併せ持つ化合物を見出すことが、生体内において抗真菌活性を十分に発揮する新規 β -1,6-グルカン阻害薬の創製に繋がると考えた。まず、抗真菌活性と物性の両立を志向したドラッグデザインに基づき、ピリドベンズイミダゾール骨格に置き換わる新規骨格の探索を行うこととした。次に、有望な新規骨格を得たのち、各置換基の最適化に取り組むこととした。さらに構造最適化により得られた化合物の*in vivo*薬効試験や体内動態試験を実施し、物性改善の効果を検証することとした。

第一に、ピリドベンズイミダゾール骨格に含まれるベンゼン部位に注目した。一般に、ベンゼン環のような高い疎水性を示す部分構造は、化合物全体の脂溶性を増大させて、その水溶性や代謝安定性を低下させることが知られている。そこで、リード化合物2のピリドベンズイミダゾール骨格に含まれるベ

ンゼン部位を除去しても抗真菌活性を維持することができれば、化合物全体として脂溶性低下を達成した新しいリード化合物が得られると考えた。本仮定に基づいて構造変換を行い、トリアゾロピリジン、イミダゾピリジンおよびピラゾロピリジン誘導体の合成を行ったところ、これら二環性化合物においても、三環性誘導体と同等の抗真菌活性を示すことが判明した。また、作用標的についても検証し、トリアゾロピリジンおよびイミダゾピリジン誘導体が、ピリドベンズイミダゾール誘導体と同じく、選択的に β -1,6-グルカンを阻害することを確認した。さらにトリアゾロピリジン誘導体 **3** の中から、強力な抗真菌活性を保ち、低脂溶性と高い水溶性を示す化合物を複数見出すことができた (Figure 2)。

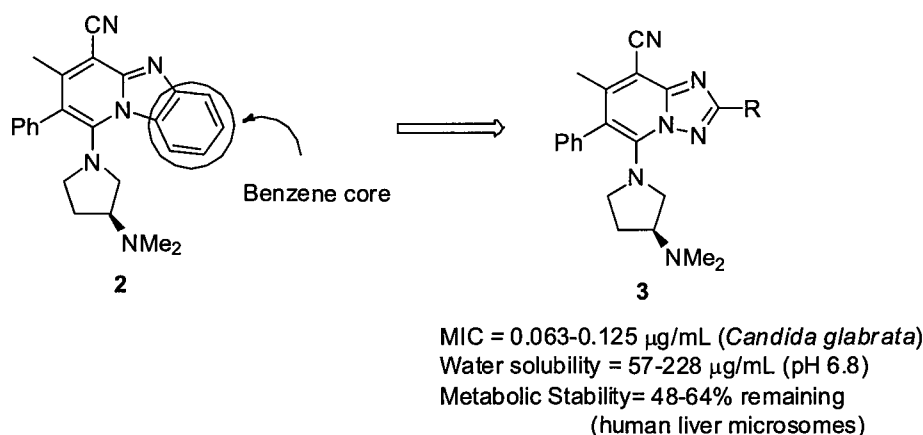


Figure 2

次に、先に得られたトリアゾロピリジン骨格に代表される二環性骨格について、抗真菌活性のさらなる向上を目的に、新規二環性骨格の探索を実施した。これまでは環内にピリジン構造を有する誘導体合成が中心であったが、新規骨格として環内ベンゼン構造を有する、二環性誘導体の合成を実施した。その結果、カンジダ属の各菌種に対して、トリアゾロピリジン誘導体と比べて4倍以上の活性向上を達成した1,3-ベンゾオキサゾール誘導体 **4** を得ることに成功した (Figure 3)。また、作用標的についても検証し、前述のトリアゾロピリジンと同じく1,3-ベンゾオキサゾール誘導体が β -1,6-グルカン選択阻害作用を有することを確認した。ベンゾオキサゾール骨格は、トリアゾロピリジンと比べて高い脂溶性を示すために物性面では不利と考えられたが、7位の置換基変換により、良好な抗真菌活性を維持しながら、低脂溶性と良好な水溶性を併せ持った誘導体 **5** を獲得することができた。また、ベンゾオキサゾール誘導体の重要中間体として、6置換ベンゼン **6** の合成に成功した。ベンゼン **6** は、環上に異なる6種類の置換基を有し、それらを足がかりに様々な構造変換が可能であることが明らかとなった。さらに、ベンゾオキサゾール骨格の2,6および7位に様々な置換基を有する誘導体を容易に合成することが可能となった (Figure 4)。

最後に、得られたベンゾオキサゾール構造を基本骨格として、強力な高真菌活性、高い水溶性、および良好な代謝安定性を併せ持つ誘導体の獲得を目指して、2,6および7位の置換基変換を実施した。そ

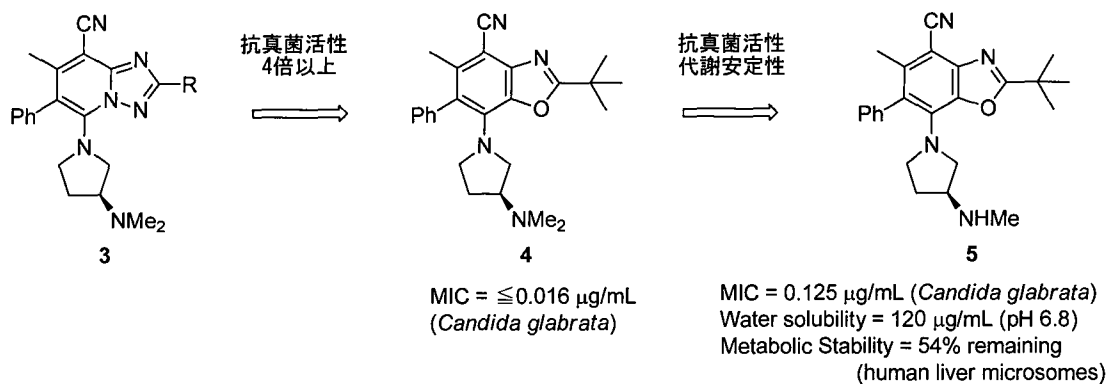


Figure 3

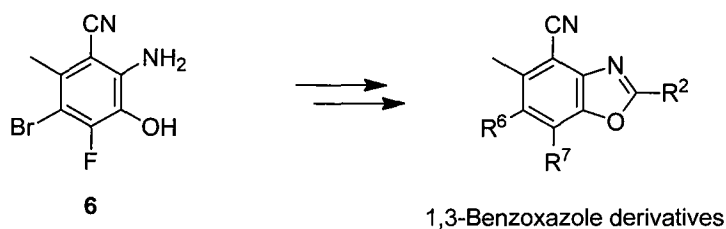


Figure 4

の結果、抗真菌活性および物性改善の双方に顕著な改善効果を与えた2位ジメチルカルバモイル基と、7位(S)-3-メチル-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル基を見出し、両者を併せ持った新規化合物として、7を創製した。*In vitro* 試験や物性評価の結果から、化合物7は強力な真菌増殖抑制活性を示すだけでなく、溶解性向上および代謝安定化を合わせて達成した誘導体であることが明らかとなった (Figure 5)。さらに化合物7は、*Candida albicans* および *Candida glabrata* を用いたマウス全身感染モデルにおいて、顕著な延命効果を示した。また、7のラット体内動態試験において、68%という良好なバイオアベイラビリティを示し、静脈内投与だけでなく経口投与も可能であることが示唆された。

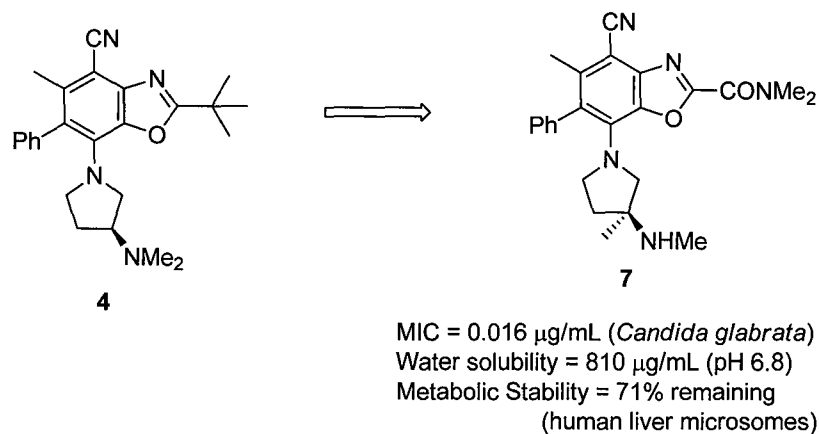


Figure 5

審査結果の要旨

深在性真菌感染症は、易感染患者に発症する日和見感染症の一つとされ、発症すると致命的な転帰をたどる重篤な感染症である。主要な起因菌にカンジタ属があり、院内感染による致死率は高く医療満度の極めて低い疾病である。高齢化社会の進行にともない、糖尿病などの基礎疾患や、免疫抑制剤の多様による免疫機能の低下、高度侵襲医療、移植などによる深在性真菌症のリスクを有する患者の増加に伴い、発症件数は年々増加傾向にある。

本研究では、深在性真菌症の新たな作用標的として β -1,6-グルカン合成阻害に着目し、第一三共株式会社において抗真菌活性を指標とした化合物スクリーニングにより見出された、 β -1,6-グルカン合成阻害薬であるピリドベンズイミダゾール誘導体をリード化合物として、高い抗真菌活性を示し、水溶性等の物性を改善した新規薬剤の探索を行っている。

まず、ピリドベンズイミダゾール骨格に代わる新規骨格の探索を行った結果、ピリドベンズイミダゾールのベンゼン部位を除去しても抗真菌活性は保持されることを明らかにしている。さらに、ベンゼン部位を除去した二環性の基本骨格として、脂溶性の低下も期待してデザインしたトリアゾロピリジン、イミダゾピリジンおよびピラゾロピリジンも三環性誘導体と同等の抗真菌活性を示すことを見出している。さらに、これらの誘導体の作用機序は、 β -1,6-グルカン合成阻害であることを確認している。さらに、二環性誘導体の探索を行った結果、1,3-ベンゾオキサゾール誘導体がトリアゾロピリジンの4倍以上活性が向上することを発見した。また、この過程で、様々なベンゾオキサゾール誘導体合成を効率良く合成するための手法として、6置換ベンゼン中間体を経る手法の確立に成功している。最後に、得られたベンゾオキサゾール構造を基本骨格として、2,6および7位の置換基変換を行っている。その結果、抗真菌活性および物性改善の双方に顕著な改善効果を示した2位ジメチルカルバモイル基と、7位(S)-3-メチル-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル基を見出し、両者を併せ持った新規化合物を創製している。In vitro 試験や物性評価の結果から、強力な真菌増殖抑制活性を示すのみならず、溶解性向上や代謝安定性を持つ誘導体であることが判明した。さらに、マウスを用いた In vivo 試験においても顕著な延命効果が確認されている。

以上のように、本研究の成果は、抗真菌薬の創製分野に大きく貢献するものであり、特に、本研究で見出した化合物は、これまでに実用化の例がない β -1,6-グルカン合成阻害薬として意義深い化合物である。また、その高い抗真菌活性と共に高い水溶性や代謝安定性、体内動態に関しても優れた物性を示し、新規薬剤としての実用化が期待されるとともに、本領域における今後の創薬に重要な知見を与えるものである。

よって、本論文は博士（薬学）の学位論文として合格と認める。