

2024 年 1 月 15 日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

抗炎症薬に似た分子の医薬応用可能性を検証 構造等価性に基づく新規医薬品開発への貢献に期待

【発表のポイント】

- 楔型炭化水素クネアン^(注1)のメタ置換ベンゼン^(注2)との構造類似性に着目し、分子特性の改善を通して、より優れた医薬品の創生を可能にし得る生物学的等価体としての応用が可能か検証しました。
- 抗炎症薬ケトプロフェンと構造の似た化合物をクネアンから合成し、その生物活性試験を行ったところ、ケトプロフェンの 100 分の 1 の生物学的応答を有することを認めました。インシリコ解析^(注3)によりその生物活性に対する理論的裏付けの獲得にも成功しました。
- 低分子医薬品開発における新たな分子設計指針を示唆するものであり、創薬科学研究の進展への寄与が期待されます。

【概要】

近年の創薬研究においては、より優れた低分子医薬品などの開発を可能にするために、特定の分子構造・官能基^(注4)と構造的に類似している上に、同等の生物学的応答を有する構造単位（生物学的等価体）が注目されています。特に、医薬分子に遍在するベンゼン環の生物学的等価体として、ベンゼン環と同様に柔軟性の少ない三次元的構造を有する炭化水素類が提唱されています。

東北大学大学院薬学研究科の長澤翔太 助教、岩渕好治 教授らの研究グループは、同研究科平澤典保教授の研究グループおよび筑波大学医学医療系広川貴次教授と共同で、立方体型炭化水素であるキューバン^(注5)の構造異性体として知られる、楔型炭化水素であるクネアンのメタ置換ベンゼン生物学的等価体としての応用可能性を様々な側面から検証しました。具体的には、抗炎症薬ケトプロフェンのクネアンアナログの合成に成功し、その生物活性試験およびインシリコ解析により、クネアンの生物学的等価体としての妥当性を評価しました。その結果、100 分の 1 程度ではあるものの所望の生物活性を維持することが分かりました。適切な対象医薬品および薬効を選定することで、クネアンが新たな生物学的等価体として利用できる可能性を示唆する結果です。

本研究成果は、低分子医薬品開発における新たな分子設計指針を示唆するものであり、創薬科学研究の進展への寄与が期待されます。

本研究成果は 2024 年 1 月 12 日、ヨーロッパ化学会の国際誌 Chemistry—A European Journal に掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

現在承認されている医薬品のおよそ半数は、天然由来の、あるいは人工的に分子設計・化学合成された低分子化合物（低分子医薬品）です。これらはより複雑な医薬品と比較して安価に大量生産が可能であるという面から、創薬研究における揺るぎない地位を保ち続けています。

低分子医薬品の開発にあたっては、ベンゼン環に代表される「平面的な」分子を繋ぎ合わせる手法が汎用されてきました。一方で現代の創薬研究においては、これらの構造を有する分子が溶解性や代謝耐性等の様々な問題点を抱えていることが指摘されるようになり、より「立体的な」分子構造への転換が提唱されるようになっていきます。その一環として、ベンゼン環の生物学的等価体となりうる柔軟性の少ない三次元的炭化水素化合物が着目されています（図 1）。近年の研究により、立方体炭化水素キュバンをはじめとした様々なベンゼン環の生物学的等価体が提案されていますが、このレパートリーを拡充することは、医薬分子設計の選択肢を拡大し、より優れた低分子医薬品の開発を可能にし得ることから重要です。

今回の取り組み

東北大学大学院薬学研究科の長澤翔太 助教、岩淵好治 教授らの研究グループは、キュバンの構造異性体である楔型炭化水素クネアンが、特定の置換様式（1,3-置換様式）を有する際にメタ置換ベンゼンと同等の構造的特徴を示す（図 2）ことに鑑み、同研究科平澤典保教授の研究グループおよび筑波大学医学医療系広川貴次教授と共同で、その生物学的等価体としての応用可能性を検証しました。

研究グループは、1,3-置換様式を有するクネアン化合物を高効率的に得る有機化学的手法を見出しました。開発した手法を用いて抗炎症薬ケトプロフェンのクネアンアナログ 2 種の合成に成功しました（図 3）。合成したアナログの生物活性試験^{（注 6）}の結果、一方のアナログにケトプロフェンのおよそ 100 分の 1 のプロスタグランジン E2^{（注 7）} 産生阻害活性を有することが認められました（図 4 左）。プロスタグランジンは炎症を引き起こす化学伝達物質です。

ケトプロフェンおよびこれらアナログ間の活性差についてインシリコ解析を行いました。標的タンパク質（シクロオキシゲナーゼ 2）の活性ポケット^{（注 8）}における結合安定性について評価したところ、ケトプロフェンおよび一方のアナログ（アナログ A）と比較して、もう一方のアナログ（アナログ B）が著しく不安定な結合をしていることを示唆する結果を得ました（図 4 右）。このことは、アナログ B に生物活性が見られなかった実験事実と合致します。

これらの結果は、クネアンの生物学的等価体としての利用可能性に関する重要な知見となるものです。

今後の展開

本研究は、クネアンを分子骨格に有する化合物の生物活性を評価した初めての例です。今回の標的においては活性の面で元の医薬品を凌駕する化合物は得られませんでした。今後の検討により、薬物動態や他の酵素との選択性などの面で既存の医薬品より優れたクネアン化合物が得られる可能性が考えられます。また本研究内容を様々な医薬分子に展開することで、クネアン分子の生物活性に関する広範な知見が得られることとなります。

本研究のさらなる進展により、低分子医薬品開発における新たな分子設計指針が提供され、創薬科学研究へ寄与することが期待されます。

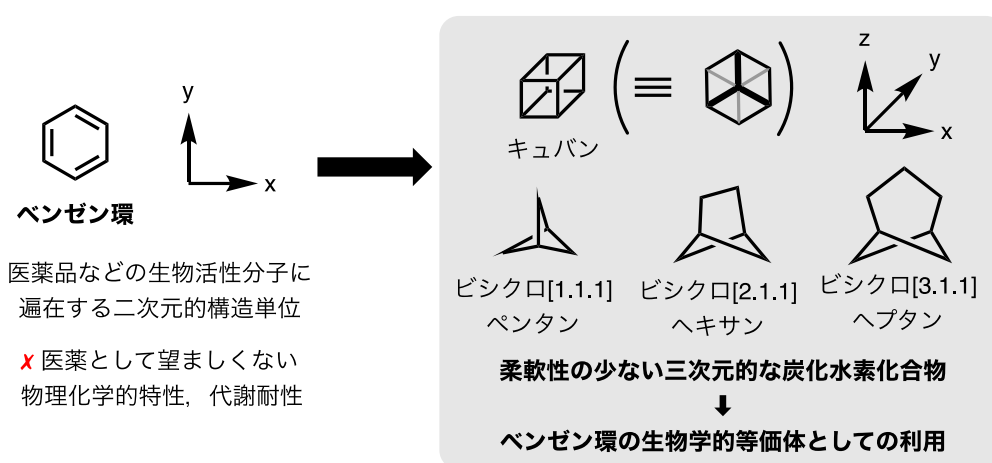


図 1. ベンゼン環の生物学的等価体

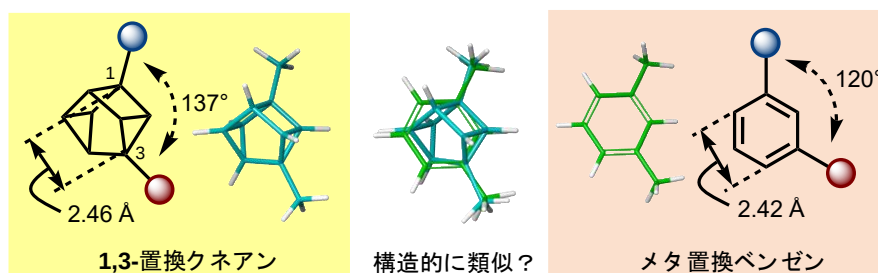


図 2. 1,3-置換クネアンとメタ置換ベンゼンの構造的類似性 (Å:オングストローム、 10^{-8} cm)

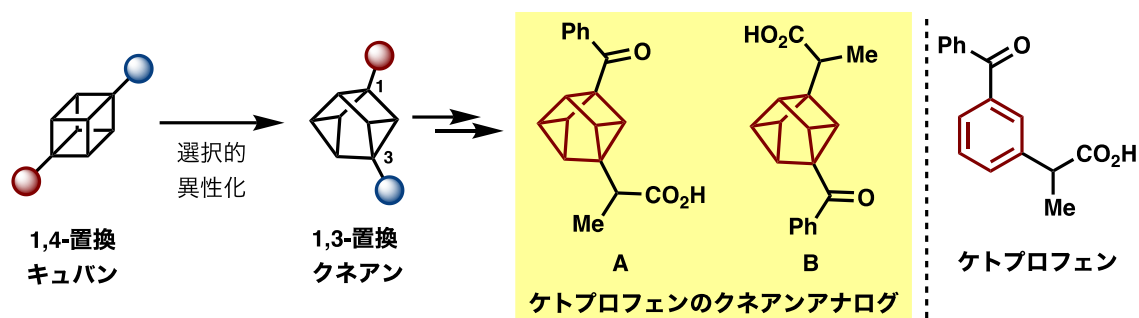


図 3. 1,3-置換クネアンの選択的合成とケトプロフェンのクネアンアナログの合成

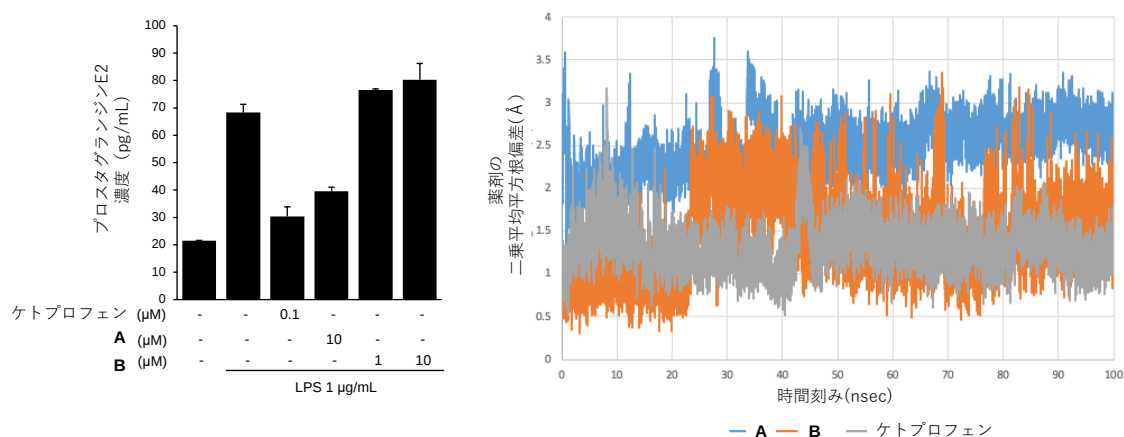


図 4. 合成したアナログの生物活性およびインシリコ評価：ケトプロフェンと比較して、Aは約100分の1の活性、Bは活性なしであった（左）。分子動力学シミュレーションにより、Bはシクロオキシゲナーゼ2の活性ポケットにおいて激しく動いており、安定に結合していないことが示唆された（縦軸の振幅が大きいほど、より分子が動いていることを表す）（右）。

【謝辞】

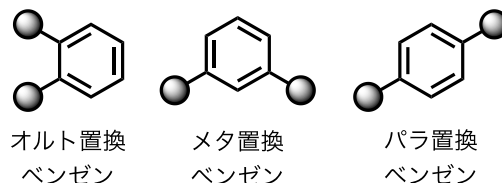
本研究は、日本医療研究開発機構(AMED)(JP22ama121040j0001)、文部科学省学術研究助成基金(JP21K15218 JP23K14315)、東京生化学研究会（現：中外創薬科学財団）研究奨励金 B、有機合成化学協会 帝人ファーマ研究企画賞による支援を受けて実施されました。

【用語説明】

注1. クネアン：分子式 C_8H_8 の炭化水素化合物の1つで、楔（くさび）のような形をしていることからその名がつけられた(ラテン語：楔 cuneus)。キューバン^(注5)の構造異性体（分子式が同一だが構造が異なる）であり、ク

キューバンに特定の金属触媒を作用させることでクネアンへの異性化が進行する。

注2. ベンゼン：分子式 C_6H_6 の最も単純な芳香族炭化水素。所謂「亀の甲」の形状を有する分子。分子中の炭素-水素結合が異なる官能基で2箇所置換された化合物は、置換位置によってオルト、メタ、パラ置換ベンゼンと区別して呼ばれる。



注3. インシリコ：化学薬品や細胞等を取り扱う実験とは異なり、コンピュータを用いた計算によるシミュレーション等により、結果を予測する実験手法。

注4. 官能基：有機化合物に存在する特定の構造を有する原子団。有機化合物の性質を特徴づける。ヒドロキシ基 ($-OH$)、カルボキシ基 ($-COOH$)、アミノ基 ($-NH_2$) など。

注5. キューバン：分子式 C_8H_8 の炭化水素化合物の1つで、立方体 (cube) の形を有する。1964年にシカゴ大学の Philip E. Eaton 教授により初めて合成された。近年では、ベンゼン環の生物学的等価体としての利用法が模索されている。

注6. 生物活性試験：生物に対して何らかの生理的作用を与える化学物質について、その作用の種類および強さを評価するための試験。医薬品開発において最も重要な指標の1つ。

注7. プロスタグランジン E2：生理活性物質の1つで、炎症などに関与する。アラキドン酸を原料とし、シクロオキシゲナーゼ (COX) という酵素により前駆体が合成される。

注8. 活性ポケット：タンパク質 (酵素) 上に存在する、薬剤が結合する部位。この部分に薬剤が結合することで、その薬剤の薬理活性が発現する。

【論文情報】

タイトル：Biological Evaluation of Isosteric Applicability of 1,3-Substituted Cuneanes as m-Substituted Benzenes Enabled by Selective Isomerization of 1,4-Substituted Cubanes

著者：Kan Fujiwara, Shota Nagasawa*, Ryusei Maeyama, Ryosuke Segawa, Noriyasu Hirasawa, Takatsugu Hirokawa, Yoshiharu Iwabuchi*

*責任著者：東北大学大学院薬学研究科 助教 長澤翔太、教授 岩渕好治

掲載誌：Chemistry—A European Journal

DOI：10.1002/chem.202303548

URL：https://chemistry-

europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/chem.202303548

【問い合わせ先】

（研究に関すること）

東北大学大学院薬学研究科

助教 長澤翔太、教授 岩渕好治

TEL:022-795-6847, 6846

Email: shota.nagasawa.d8@tohoku.ac.jp

y-iwabuchi@tohoku.ac.jp

（報道に関すること）

東北大学大学院薬学研究科・薬学部 総務係

TEL: 022-795-6801

Email: ph-som@grp.tohoku.ac.jp