

学 位 論 文 要 旨

CYP を阻害するフラノクマリン、ベンゾフランおよび クマリン誘導体の合成と CYP 阻害メカニズムに関する研究

平成 25 年度

北海道医療大学大学院薬学研究科

山口 由基

[目的] CYP3A4 はヒト肝臓に発現する CYP のうち最多の 30% を占める分子種であり、幅広い基質認識性を示すことから CYP で代謝される医薬品の 30~50% を CYP3A4 が担う。従って、CYP3A4 により代謝される多くの薬物と CYP3A4 阻害剤との相互作用が明らかとされている。CYP3A4 活性を阻害する食物として挙げられるグレープフルーツジュース (GFJ) に関する研究から、フラノクマリン誘導体であるベルガモチン (1) やパラジシン A (2) が医薬品代謝阻害の原因物質として同定されている。一方、CYP2A6 は、代謝を行う医薬品がテガフルおよびニコチンなど数種類に限られることから、薬物代謝における重要性が低いとされている。また、活性欠損遺伝子も発見されており、その保有者は喫煙由来の口腔がん罹患率が低いことが明らかとされている。加えて、CYP2A6 活性の低いヒトでは、喫煙により体内に取り込んだニコチンの代謝が遅くニコチンの血中濃度が長時間維持される為、通常の CYP2A6 活性を有するヒトと比較すると新たな喫煙を必要とするまでの時間が長いことも明らかとされている。

本研究では、フラノクマリン誘導体による CYP3A4 活性の阻害に対する構造活性相関研究を行った。さらに、選択的な CYP2A6 阻害剤の開発すなわち禁煙補助薬および発がんリスク軽減薬の開発を目的とした。

[方法] CYP3A4 阻害メカニズムに mechanism based inhibition (MBI) を有する GFJ 含有フラノクマリン誘導体 1 (CYP3A4 IC_{50} : 4.5 ~ 22.0 μ M) および 2 (CYP3A4 IC_{50} : 0.07 ~ 0.09 μ M) をリード化合物として新規フラノクマリン誘導体 5, 6 を合成した (Fig. 1, 2)。加えて、合成した誘導体の CYP3A4 に対する阻害活性の測定を行い、CYP3A4 阻害活性に必要な構造の探索を行った。CYP2A6 阻害による新規禁煙補助薬の開発には、3 (CYP2A6 K_i : 0.80 μ M, CYP3A4 K_i : 25.0 μ M) および 4 (CYP2A6 K_i : 0.84 μ M, CYP3A4 IC_{50} > 100 μ M) をリード化合物として新たな化合物 5, 7 および 8 を合成した (Fig. 1, 2)。加えて、合成した誘導体の CYP2A6 に対する阻害活性の測定により、強力かつ選択的な CYP2A6 阻害剤の探索を行った。

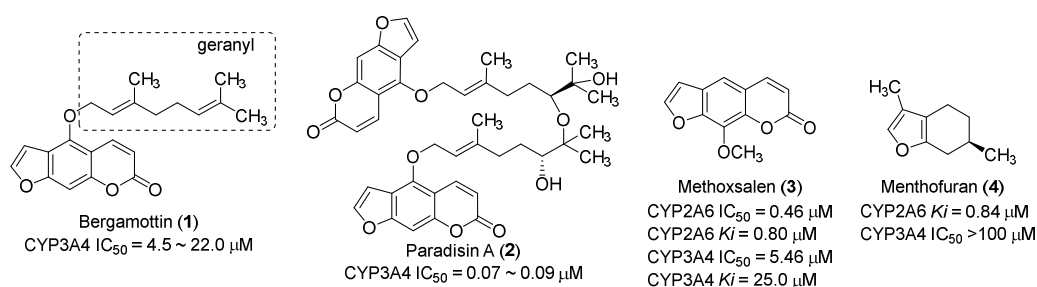
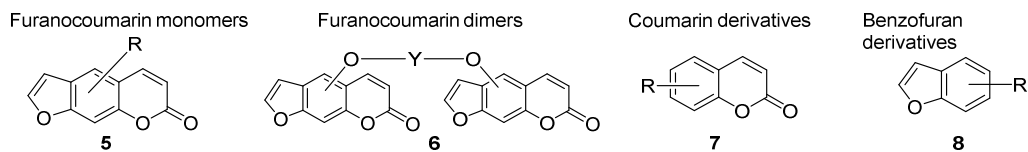
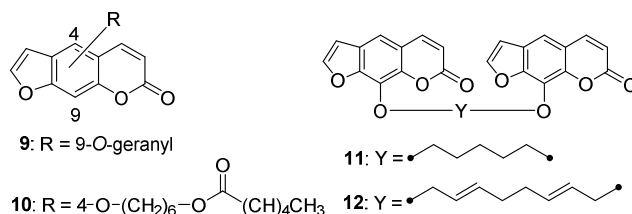


Fig. 1. Structures of read compounds

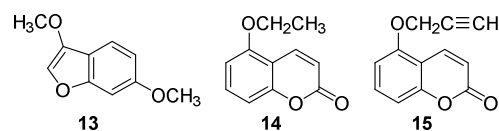


[結果・考察] 合成した誘導体と CYP3A4 阻害活性との構造活性相関を行った (Fig. 3). 9-ゲラニロキシフラノクマリン (9) は, CYP3A4 阻害作用 (IC_{50} : $0.18 \mu M$) を示し, その CYP3A4 阻害メカニズムに MBI を有することから, フラノクマリン単量体 1 の等価体としての可能性を有している. さらに, CYP3A4 阻害様式に MBI を有するカプロン酸エステル誘導体 10 が CYP3A4 IC_{50} : $0.08 \mu M$ を示したことから, 1 の等価体としての可能性が示唆された. 加えて, 10 類似構造のフラノクマ



リン単量体 5 種は, 2 と同程度の CYP3A4 阻害剤であることが明らかとなった. 側鎖にカプロン酸エステル構造を有することで阻害能が増大したと考えられる. さらに, フラノクマリン二量体 11 (CYP3A4 IC_{50} : $0.03 \mu M$), 12 (CYP3A4 IC_{50} : $0.02 \mu M$) は 2 よりもさらに強力に CYP3A4 を阻害し, MBI を有することが明らかとなった. フラノクマリン誘導体と CYP3A4 との構造活性相関研究の結果, 1 の等価体としてフラノクマリン単量体 10 種を見出した. 加えて, 2 の等価体としてフラノクマリン二量体 7 種の探索合成を達成した. 今後, 簡便に合成可能なこれらの誘導体を組み合わせることにより, *in vitro* または *in vivo* の実験系において, 医薬品と GFJ またはフラノクマリン類との相互作用測定が可能となる. また, 入手困難なフラノクマリン類による CYP3A4 阻害に関して詳細なメカニズム解析のツールとしても期待がかかる.

合成した誘導体 30 種あまりと CYP2A6 阻害活性との構造活性相関を行った (Fig. 4). CYP2A6 との親和性の増大を期待し 4 をリード化合物として合成した 13 (CYP2A6 K_i : $0.45 \mu M$, CYP3A4 K_i : $12.5 \mu M$) は, CYP2A6 に対しての阻害活性は増大



せず, 期待に反して CYP3A4 に対しての阻害活性が増大する結果となった. 化合物 13 は CYP3A4 に対して非競合阻害を示した為, 化合物を取り込む際に重要な働きをされるとされているフェニルアラニククラスターと π -スタッキングすることで CYP3A4 の基質取り込みを阻害したものと推察される. また, クマリン誘導体 14 (CYP2A6 K_i : $0.08 \mu M$, CYP3A4 K_i : $424.0 \mu M$) は, CYP2A6 に対して極めて選択的で強力な阻害剤でありながら MBI を示さないこと, 15 (CYP2A6 K_i : $0.01 \mu M$, CYP3A4 K_i : $46.60 \mu M$) は選択的で非常に強力な CYP2A6 阻害剤であることが明らかとなった. 化合物 15 は CYP2A6 に対して MBI を示したことから, 14 よりも強力な CYP2A6 阻害作用を示した物と考えられる. 本研究により, これまでに開発された CYP2A6 阻害剤よりも強力で選択的な阻害剤の開発に成功した. 長期的に使用される医薬品は他の薬物の体内動態に影響を与えないことが望まれている為, 本研究での知見をもとに, 薬物相互作用を誘発しにくい喫煙による発がん予防薬や禁煙補助薬の開発が期待される.