

別紙 4

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

主 論 文 の 要 旨

論文題目 Synthesis and Biological Activity of Arylcyclopropyl Amines as Selective LSD1 Inhibitors
(選択的 LSD1 阻害活性を有するアリールシクロプロピルアミンの合成と生物活性)

氏 名 宮村 伸

論 文 内 容 の 要 旨

DNA メチル化やヒストン修飾といったエピジェネティクスは、現在、医薬の分野で最も研究されている学問の一つであり、関連する論文数を見てもそれは明らかである。DNA メチル化やヒストン修飾の異常が、様々な疾患と関わっていることが明らかとなっており、現在までに、6 つの DNA メチル基転移酵素阻害剤やヒストン脱アセチル化酵素阻害剤が、抗がん剤として市販されている。一方、ヒストンメチル化も研究報告が非常に多いヒストン修飾の一つであるが、ヒストンにおけるメチル基転移酵素阻害剤や脱メチル化酵素阻害剤は、盛んに研究が行われているものの、未だ上市には至っていない。とりわけ、ヒストン脱メチル化酵素の一つであるリシン特異的脱メチル化酵素 (LSD1) 阻害剤として研究例の多い、フェニルシクロプロピルアミン (PCPA) 誘導体のフェニル基においては、多様な置換基を有する化合物を合成するには、多段階の合成が必要となるため、構造活性相関 (SAR) が十分解明されているとは言い難い。また、PCPA 自体は、モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害活性を有する抗うつ剤として市販されており、MAO 阻害活性を持たない LSD1 選択的阻害剤の開発が求められている。本研究では、既存の LSD1 選択的阻害剤 NCD38 より高活性な PCPA 誘導体を見出すことを目的とし、様々なアリールシクロプロピルアミン (ACPA) 誘導体の迅速合成法の開発に取り組んだ。また、ヒストン H3 基質の構造を基にしてデザインした γ -ターン構造を有する、新規 LSD1 選択的阻害剤の合成にも取り組んだ。本論文は四章より構成されている。

第一章では、生物活性を有する ACPA 誘導体の様々な合成法について論じている。すでに上市されている抗うつ薬 *tranylcypromine* や抗血小板薬 *ticagrelor* を初め、生物活性を有する ACPA 誘導体が多く報告されているが、その合成法も多岐にわたる。本章では、それらの合成法に焦点を当て、反応のタイプごとに分類し、その特徴などについて紹介している。

第二章では、C-H ボリル化に続く鈴木-宮浦カップリングを用いた、様々な ACPA 誘導体の迅速合成について論じている。安価な原料より容易に合成できる N-ピバロイルシクロプロピルアミンの、イリジウム触媒を用いた C-H ボリル化は、ホウ素源や触媒、その他反応パラメーターの詳細な検討により、高収率で、かつ、ピバルアミド基を配向基としてシス選択的に進行することを明らかとした。得られたシクロプロピルボロン酸エステルとヨウ化アリールとの鈴木-宮浦カップリングは、パラジウム触媒下、酸化銀や水を添加させることにより、収率良く、カップリング成績体を与えることが分かった。興味深いことに、この反応を窒素雰囲気下で行うと、トランス体の生成が優先し、一方、酸素雰囲気下で行うと、シス体の生成が優先することを見出した。この結果、これまで、多段階の反応を経なければならなかった ACPA 誘導体の短工程合成が可能となり、さらに、トランス体とシス体の作り分けにも成功した。

第三章では、開発した反応を活用して合成した ACPA 誘導体の、LSD1 阻害活性における SAR 研究について論じている。シクロプロピルアミン誘導体の C-H ボリル化に続く鈴木-宮浦カップリングを経て、45 化合物以上の ACPA 誘導体を迅速合成した。そして、それらの LSD1 阻害活性と、MAO 阻害活性との選択性を評価し、広範な SAR を取得した。その結果、ビフェニル基を有する ACPA 誘導体が高い活性と選択性を示す傾向を明らかにした。さらに、既存の LSD1 選択的阻害剤である NCD38 に、ここで得られた SAR を適用することにより、細胞レベルで NCD38 より活性の高い M1310 を見出し、この化合物は担癌マウスモデルにて、体重減少を起こさず、腫瘍体積の増加抑制効果を示すことを明らかにした。

第四章では、 γ -ターン構造を有する LSD1 選択的阻害剤のデザイン、合成、および、活性について論じている。ヒストン H3 基質や LSD1 選択的阻害剤 NCD38 は、LSD1 の活性部位において、 γ -ターン構造を形成して相互作用しうるため、 γ -ターン模倣部分骨格を有する新規な LSD1 選択的阻害剤をデザインした。光延反応によるアミノ化を利用することによる効率的な合成展開を行った結果、細胞で効果を示す LSD1 選択的阻害剤を見出した。これにより、 γ -ターン模倣部分骨格が、LSD1 選択的阻害活性に有用であることを実証した。

以上、本申請者は、様々な ACPA 誘導体の迅速合成を可能にする反応を開発し、この反応を利用することにより、LSD1 選択的阻害剤の幅広い SAR の取得を達成した。これらの研究は、ACPA 部分構造を有する LSD1 選択的阻害剤の創薬研究を加速させる重要な取り組みと言える。