

氏名（本籍）	多田幸雄（埼玉県）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	乙 第359号
学位授与年月日	平成26年7月8日
学位授与の条件	学位規則第4条第2項該当者
学位論文の題名	スルホニウム化合物の物性に基づく構造活性相関解析による 抗アレルギー薬の開発研究
論文審査委員	主査 伊藤 彰近 副査 宇野 文二 副査 中村 光浩

## 論文内容の要旨

I型アレルギー反応は、IgE が肥満細胞の受容体に結合し外来抗原との抗原抗体反応により、肥満細胞からヒスタミン、ロイコトリエン、血小板活性因子、プロスタグランディン、トロンボキサン等のケミカルメディエーターが放出されることにより惹起される。既存の抗アレルギー薬は、メディエーター遊離抑制薬であるクロモグリク酸以外、アレルギー反応が起こった後遊離されるケミカルメディエーターに対処するものであった。そこで、I型アレルギー反応の原因である IgE の作用を特異的に阻害できればアレルギー疾患の根本的な治療に繋がると考え、従来のメカニズムとは異なる新しい抗アレルギー薬の開発を目的とした。

メチル基転移反応がアレルギー反応に関わっているのではないかという考えと、生体内メチル基供与体である S-adenosylmethionine はスルホニウム化合物である事と、S-methylmethionine (methylmethionine sulfonium chloride)がモルモットの抗体産生を増強することから、S-methylmethionine をシード化合物とし、スルホニウム化合物を本研究の対象化合物とした。

研究方針として、スルホニウム化合物の種々の物理化学的性質と抗アレルギー作用および毒性との構造活性相関解析を行うことで論理的な分子設計を実施した。その結果、実際に IgE の産生を抑制する抗アレルギー薬: Suplatast Tosilate として認可されたスルホニウム化合物を創製することができた。

1. スルホニウム化合物の疎水性および sulfonio 基の反応性と、抗アレルギー作用および急性毒性との構造活性相関解析によるリード化合物の創製

はじめに、スルホニウム化合物の疎水性の指標として、イオン対会合定数および 液膜を用いた輸送速度を測定し、対アニオンとしてトシラートアニオン (TsO<sup>-</sup>)を選んだ。

また、sulfonio 基の反応性として、H-D 交換反応速度およびメチル基転移反応速度を測定し、トリアルキルスルホニウム化合物の急性毒性が低いことが分かった。また、置換基として alkyloxy 基や aryloxy 基が望ましいことが分かった。これらの結果を踏まえて種々のスルホニウム化合物をスクリーニングし、腹腔内投与において I 型アレルギー反応のモデルである 48 時間 homologous passive cutaneous anaphylaxis(PCA)反応を非常に強く阻害する dimethyl(2-phenoxyethyl)sulfonium p-toluenesulfonate を見出し、これをリード化合物とした。

## 2. リード化合物の構造最適化による、副作用の克服と経口投与における抗アレルギー作用の増強

リード化合物はフェノキシコリン: $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_5$ と同様の構造を持つため、副作用としてアセチルコリン様の作用が見られた。化合物の電子的性質として Hammett  $\sigma$  や HOMO、LUMO 等の量子化学的パラメータ、立体的性質として分子容および疎水性として疎水性置換基定数  $\sigma$  の計算値を指標として、リード化合物の構造最適化を行い、アセチルコリン様の作用がなく低毒性で、経口投与において PCA 反応を強く抑制する 2-[4-(3-ethoxy-2-hydroxy-propoxy)phenylcarbamoyl]ethyl dimethylsulfonium p-toluenesulfonate を創製した。また、これまで n-オクタノール/水系におけるスルホニウム化合物の分配係数の値は報告されていなかったため、逆相薄層クロマトグラフ法を用いて開発に関わったスルホニウム化合物の分配係数を測定した。その結果、Suplatast Tosilate の分配係数は 1.15 であり、これより分配係数が大きい化合物は急性毒性が強くなり、PCA 反応阻害活性も低下することが確認された。

## 論文審査の結果の要旨

申請者は既にアレルギー疾患の根治療法に関わる創薬研究を行い、Th2 サイトカイン阻害薬 Suplatast tosilate の開発に成功している。今回、Suplatast tosilate 開発における構造最適化に関して構造活性相関を実施し、理論化学的考察を行った。すなわち S-methylmethionine sulfonium chloride をリード化合物とし、置換基の構造展開により合成した各種スルホニウム化合物の電子的性質、疎水性等の物理化学的性質と、Th2 サイトカイン阻害に基づく抗アレルギー作用、急性毒性、経口吸収性等との間の相関を解析した。その結果、sulfonio 基上の H-D 交換速度及びメチル基転位反応速度と急性毒性との相関、phenoxyethyl 基の置換基効果における電子的、疎水的、立体的性質とアセチルコリン様副作用並びに抗アレルギー作用との相関を見出した。さらに逆相 TLC によるスルホニウム化合物の疎水性解析により、Suplatast tosilate は最適の分配係数 1.17 を有し、これより大きい場合、急性毒性が強くなり、抗アレルギー作用も低下することを見出した。以上、本研究で申請者が見出した理論化学的解析と検証の結果は、スルホニウム化合物の医薬品開発における定量的構造活性相関に基づいた創薬指針として非常に有用であり、博士（薬学）論文として価値あるものと認める。