



Title	新規EP300/CBPアセチルトランスフェラーゼ阻害薬DS-9300の創製研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	金田, 龍太郎
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	乙第7185号
Issue Date	2023-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90918
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Ryutaro_Kanada_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学）氏名 金田 龍太郎

審査担当者	主査	教授	市川	聡
	副査	教授	脇本	敏幸
	副査	准教授	渡邊	瑞貴
	副査	准教授	薬師	寺文華

学位論文題名

新規 EP300/CBP アセチルトランスフェラーゼ阻害薬 DS-9300 の創製研究

博士學位論文審査等の結果について（報告）

EP300/CBPは、KAT3ファミリーに属するHistone Acetyltransferase (HAT) であり、ヒストン末端のリジン残基をアセチル化することで遺伝子発現を活性化させる。EP300/CBPの調節異常はがんの発生や進展に深く関与していることが報告されており、その阻害薬は新たながん治療における有望な選択肢の一つとなる。EP300/CBPのHATドメインは複数の阻害薬の報告例があるものの、選択性や細胞膜透過性、薬物動態に課題があり、*in vivo*、特に経口投与におけるEP300/CBP HAT阻害薬の作用が十分に検討されていなかった。本論文は、インシリコスクリーニング及びハイスループットスクリーニング (HTS) を手掛かりとして経口投与可能な選択的EP300/CBP HAT阻害薬の獲得を目指したものである。

まず金田氏は、*in vivo* 試験、更には臨床で経口投与可能な化合物獲得を目指し、独自の自社化合物ライブラリーを用いた HTS を実施し、サブ μM オーダーの EP300 HAT 阻害活性 ($\text{IC}_{50} = 0.61 \mu\text{M}$) と良好な細胞内 H3K27 アセチル化阻害活性 ($\text{IC}_{50} = 2.24 \mu\text{M}$) を有する 1,4-オキサゼパン誘導体 **2** を得た。誘導体展開を行う事で、10 倍以上阻害活性が向上した化合物 **3** を得た ($\text{IC}_{50} = 0.050 \mu\text{M}$)。しかし、経口投与では、*in vivo* 薬理活性が認められなかった。これは化合物 **3** のオキサゼパン環部の代謝にあると考え、オキサゼパン骨格の脱却を目指した。迅速かつ簡便に SAR の取得が可能なアミノ酸ベースでのスキヤフォールドホッピングを実施したところ、ヒット化合物と同程度の *in vitro* 活性を有するプロリン誘導体 **4** を見出した。次に、化合物 **4**/EP300 二者複合体の共結晶構造を基にプロリン環 4 位へ置換基導入した誘導体を設計・合成したところ、EP300 HAT 阻害活性と代謝安定性を両立した DS17701585 を見出した。本化合物は、*xenograft* モデルを用いた *in vivo* 試験（経口投与）において用量依存的な SOX2 mRNA 発現抑制活性が認められた。続く HAT 選択性評価によって DS17701585 は EP300/CBP 選択的な阻害活性を有することが示された。

次に、金田氏は、臨床に適用可能なプロファイルを持った化合物の取得を目指し、プロリン誘導体から更なる誘導体展開を実施することとした。1,4-オキサゼパン誘導体 **2** とプロリン誘導体の EP300 との二者複合体共結晶構造を比較すると、インダゾール環と EP300 との間の相互作用が変化していることが明らかとなった。インダゾール環をアザインダゾール環に変換した化合物 **5** において大幅な EP300 HAT 阻害活性の向上が認められた ($\text{IC}_{50} = 24 \text{ nM}$)。更に構造最適化を進め、代謝安定性を改善した化合物 DS-9300 を見出した。DS-9300 はマウス PK 試験においても良好な経口吸収性が認められた (BA = 62%)。DS-9300 は去勢抵抗性前立腺がん *in vivo* 評価系において AR 制御タンパク質の発現を有意に抑制し、それによって抗腫瘍効果を示すことを明らかとした。

以上より、本論文は、1 日 1 回の経口投与で去勢抵抗性前立腺がんモデルにおいて腫瘍径増加を完全に抑制した初めての EP300/CBP HAT 阻害薬の開発に関するものであり、創薬化学に大きく貢献すると言える。よって、著者は、北海道大学博士（薬科学）の学位を授与される資格あるものと認める。