



Title	スクアリン酸誘導体の反応性制御とコバレントドラッグおよび分解誘導薬創製への応用
Author(s)	竹島, 大和
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105645
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (竹 島 大 和)

論文題名

スクアリン酸誘導体の反応性制御とコバレントドラッグおよび分解誘導薬創製への応用

論文内容の要旨

スクアリン酸は、四員環ジケトン骨格に由来する高度に π 電子が非局在化した構造を有し、特異な電子構造に起因して高い極性および水素結合受容能を示す (Figure 1)。このような性質からスクアリン酸誘導体は、カルボン酸やスルホンアミド基といった官能基の生物学的等価体として機能し得ることが報告されている¹⁾。さらに、スクアリン酸エステルはアミノ基との付加脱離反応により容易にスクアラミド体へと変換されることが知られており²⁾、これまでに*in vitro* におけるタンパク質修飾が多数報告されてきた (Figure 1)。しかしながら、本反応を細胞内環境におけるタンパク質修飾へと展開し、創薬分野に応用した例は極めて限定的である。その理由の一つとして、モノスクアリン酸エステルの生理条件下における安定性の低さが指摘されている。加えて、分子構造と反応性・安定性の関係については十分に検討されておらず、特異な性質を持つ有用な分子構造でありながら創薬応用上のボトルネックとなっている。

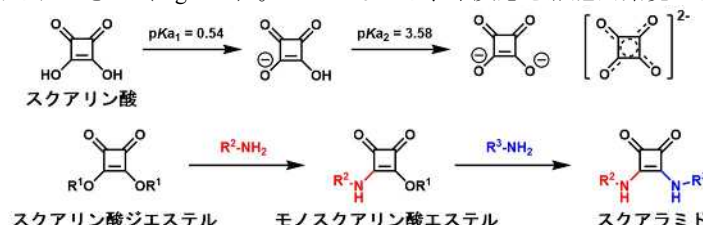


Figure 1. スクアリン酸とその誘導体の構造

そこで本研究では、スクアリン酸誘導体の構造変換により反応性・安定性を制御し、生細胞内で利用可能な新規反応基を見出し、見出したスクアリン酸誘導体を反応基として用いてコバレントドラッグおよびコバレント型分解誘導薬を創製することで、スクアリン酸誘導体の反応基としての実用性および有用性を実証することを目的とした。

はじめに、モノスクアリン酸エステルのエステル部位を種々変換した化合物を設計・合成し、アミンに対する反応性および緩衝液中での安定性を評価した。その結果、エステル部位の構造変換により、反応性と安定性を制御可能であることがわかり、安定性が高く、アミノ基と穏やかに反応する新規モノスクアリン酸シクロブチルエステル体を見出すことに成功した (Figure 2A)。さらに、モノスクアリン酸エステルの反応性評価の際に、スクアラミドのアミド交換反応が穏やかに進行することを見出した。そこで、スクアラミドの持つ二つのアミド置換基を種々変換し、各スクアラミドの反応性を評価した結果、置換基の組合せに応じて、スクアラミドにおけるアミド交換反応の反応性と位置選択性を制御でき、中程度の収率でアミド交換反応が進行するスクアラミド構造を見出すことに成功した (Figure 2B)。

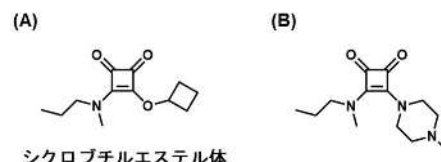


Figure 2. (A) モノスクアリン酸シクロブチルエステル体の構造 (B) 中程度の反応性を示したスクアラミドの構造

続いて、モノスクアリン酸エステルを反応基として用い、コバレントドラッグを創製した。カルボン酸やスルホンアミド基といった極性官能基を有する阻害薬や生理活性物質は数多く存在し、これらの官能基は標的タンパク質のリジン残基と静電相互作用や水素結合を介して相互作用することが知られている。そこで、既存のリガンドに含まれるこれらの官能基を、モノスクアリン酸エステル構造に置換することで、容易に既存の阻害薬をコバレントドラッグに変換できると仮説を立てた。本研究では、抗がん剤の分子標的として興味深いBETタンパク質の一つである

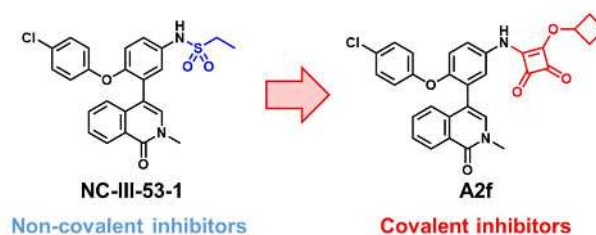


Figure 3. 阻害薬の官能基を反応基へと置換する手法によるコバレントドラッグの設計

BRD4を標的とし、既知のBRD4阻害薬に本手法を適用することで、コバレントドラッグを種々設計・合成し、活性

評価を行った (Figure 3)。その結果、BRD4の活性部位にある標的リジン残基と共有結合を形成し、時間依存的に阻害する新規BRD4阻害薬**A2f**を見出すことに成功した。さらに、ヒト乳がん由来細胞MCF-7に対する細胞増殖阻害活性を評価した結果、wash out実験において強力な細胞増殖阻害活性を維持し、既知のBRD4阻害薬よりも優れた活性特性を示した。

最後に、スクアラミドを反応基として用い、BRD4を標的としたコバレント型分解誘導薬を創製した。既知のBRD4リガンドに、反応基としてスクアラミドを含むリンカーを介して疎水性タグを連結した一連の化合物を設計・合成した。細胞内でのBRD4分解誘導能を評価した結果、スクアラミド構造を含む疎水性タグ型分解誘導薬は、濃度依存的かつ時間依存的にBRD4を分解する化合物**B6**を見出した (Figure 4)。また、MS解析により、BRD4のリジン残基への共有結合的な疎水性タグの付与を確認できた。さらに、見出した化合物**B6**は、既報の反応基を持たない疎水性タグ型分解誘導薬や異なる反応基を有する疎水性タグ型分解誘導薬と比して、BRD4に対して優れた分解誘導能を示すことが明らかとなった。

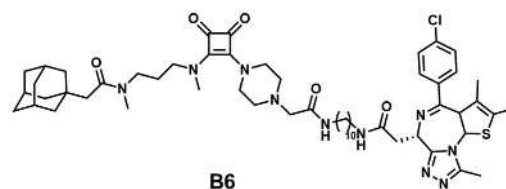


Figure 4. 化合物**B6**の構造

以上のように、本研究では、スクアリン酸誘導体の構造展開と反応性評価により、安定でアミノ基と穏やかに反応する新規反応基を見出した。さらに、見出した反応基をコバレントドラッグおよびコバレント疎水性タグ型分解誘導薬創製へと応用することで、創薬研究における反応基としてのスクアリン酸誘導体の実用性と有用性を示した。本研究で得られた知見は、スクアリン酸誘導体の新たな位置づけを提示し、創薬研究におけるコバレント型化合物創製の発展に貢献することが期待される。

【参考文献】 1) Agnew-Francis, K. A. *et al. Chem. Rev.* **2020**, *120*, 11616. 2) (a) Chasak, J.; Slachetova, V.; Urban, M.; Brulíkova, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *209*, 112872. (b) Wurm, F.; Klok, H. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8220.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (竹 島 大 和)		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	教授 鈴木孝禎
	副 査	教授 梶原康宏
	副 査	教授 樺山一哉

論文審査の結果の要旨

スクアリン酸誘導体は、高い極性や水素結合受容能といった特異な電子的性質から、カルボン酸などの既存官能基の生物学的等価体として機能することが知られていた。また、アミノ基と反応してスクアラミド体を容易に生成する性質も有していたが、生理条件下での安定性が低いことや、構造と反応性の関係が不明瞭であったため、細胞内環境での利用や創薬応用は限定的であった。本研究は、この課題を解決するため、スクアリン酸誘導体の構造を変換することで反応性と安定性を自在に制御する新規手法を確立し、生細胞内で利用可能な新しい反応基を見出すことを目的とした。

具体的には、以下の3つの検討を行った。

1. 新規反応基の創製

エステル部位の構造変換により、安定性が高く、アミノ基と穏やかに反応する新規モノスクアリン酸シクロブチルエステル体を見出した。さらに、スクアラミドのアミド交換反応の条件検討により、反応性と位置選択性を制御できるスクアラミド構造を特定した。

2. コバレントドラッグ（共有結合型薬剤）の創製

既存の薬剤が持つ極性官能基をスクアリン酸エステル構造に置換するという独創的な手法を提案し、BRD4 タンパク質を標的とした新規コバレントドラッグ A2f を設計・合成した。この薬剤は、標的リジン残基と共有結合を形成し、既知の阻害薬よりも優れた細胞増殖阻害活性を示した。

3. コバレント型分解誘導薬（PROTACs）の創製

スクアラミドを反応基として組み込んだ新規コバレント型分解誘導薬 B6 を開発し、標的タンパク質である BRD4 を効率的かつ選択的に分解誘導することに成功した。

以上のように、本研究は、スクアリン酸誘導体という特異な分子骨格に着目し、その反応性を精密に制御する手法を開発した上で、創薬分野への応用実用性を実証した研究で、本専攻の博士論文研究に相応しい業績である。

よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。