

【目的】 ジヒドロオロト酸脱水素酵素 (DHODH) は、*de novo* ピリミジン生合成に関わる酵素であり、抗がん剤や免疫抑制剤などの開発のターゲットとして近年注目を集めている。これまでに、約 20,000 種の天然物および非天然物を含む化合物ライブラリー (RIKEN NPDepo) を使った一連のスクリーニングを行うことで、強力な DHODH 阻害活性 (IC_{50} 3.9 nM) を示す化合物 **1** を新たに見出すことに成功した。植物代謝産物に見られるようなフロクマリン構造を含む **1** は既知化合物であったが、DHODH 阻害活性に関する報告例は無く、我々は、**1** をシードとして新規な DHODH 阻害剤の開発が可能と期待した。しかしながら、細胞系やマウスを用いた *in vivo* での実験において化合物 **1** が溶解性や代謝安定性などに問題を抱えていることが明らかになった。そこで本研究では、化合物 **1** の薬物動態の改善を目的として、類縁体合成と生物活性評価による構造最適化を検討することとした。

【方法】 化合物 **1** とヒトの DHODH との共結晶構造を解析したところ、基質・酵素結合部位において、化合物 **1** の二級水酸基の水素結合形成が阻害活性に寄与していることが示唆された。そこで今回、**1** の二級水酸基を足掛かりとして側鎖を導入した類縁体をいくつか合成し、それぞれについて構造活性相関を調べることにした。

【結果】 はじめに二級水酸基と側鎖との結合様式が異なる類縁体を合成し、それらの *in vitro* での DHODH 阻害活性試験を行ったところ、アルキルエーテル体やアルキルエステル体は全く阻害活性を示さなかった。一方で、炭酸エステル体やカルバミン酸エステル体は IC_{50} 数十～数百 nM で阻害活性を示すことがわかった。これらに対し、細胞毒性を指標とした活性評価では、いくつかの類縁体が *in vitro* よりも低濃度で活性を示すことが明らかとなった。以上のことは、化合物 **1** の薬物動態改善の方針の **1** つとして、二級水酸基を足掛かりとしたプロドラッグ化が有効であることを支持する結果である。現在、さらなる構造最適化を検討中である。

化合物 **1** の化学構造と合成ルート