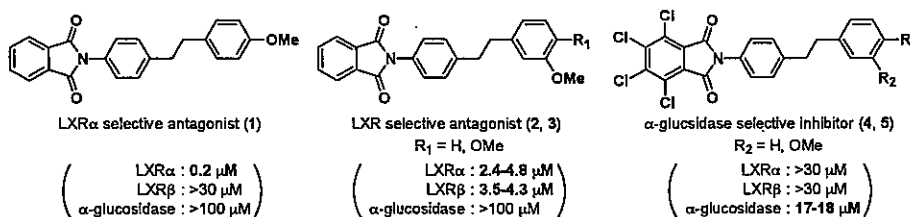


審査の結果の要旨

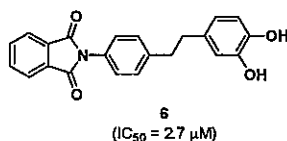
氏名 本島 和典

マルチ創薬テンプレート手法とは、ヒト生体内には5・7万種のタンパク質が存在する一方で、それらの化学的性質を無視した三次元的立体構造（フォールド構造）の数は約1000種と数に限りがあることに着目した生理活性物質創出法である。本島の所属する研究室ではサリドマイドをマルチ創薬テンプレートとして用い、構造修飾を行うことにより、多岐に渡る生理活性物質の創製に成功している。しかし、リード化合物であるサリドマイドがマルチターゲットなものであることから、見出した化合物のタンパク質間の選択性が問われることもあった。そこで本島はマルチ創薬テンプレート手法の生理活性物質創出における有用性を実証すべく、標的疾患に糖尿病を選択し、新規生理活性物質の創製に加え、各種タンパク質に対する選択的リガンドの創製を目指した。

本論は提出論文の第2章から始まるが、第2章においてはLXRと α -glucosidaseにおける作用分離とLXR α 選択的アンタゴニストの創製を目指した。本島は両タンパク質に対して活性を示すPP2Pとriccardin Cの共通部分構造に着目しphenethylphenyl phthalimide骨格をデザインし、置換基を変換することにより作用分離とLXR α 選択的アンタゴニスト1の創製に成功した。LXR α 選択的アンタゴニストは本報告が世界初である。

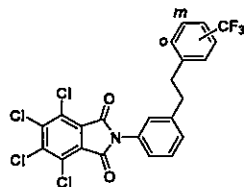


第3章においては第2章で見出したphenethylphenyl phthalimide誘導体についてLXR、 α -glucosidaseと同様に糖を認識する酵素であるglycogen phosphorylaseに対する活性評価を行った。その結果、強力なglycogen phosphorylase阻害活性を示すことが知られているDABを上回る高活性化合物6が見つかった。



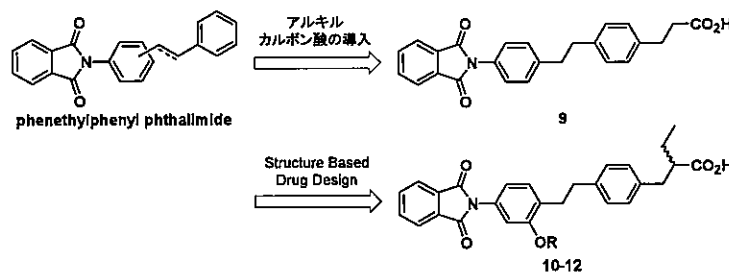
第4章においては α -glucosidase阻害活性とLXRアンタゴニスト活性を併せ持つphenethylphenyl phthalimide骨格にDPP-IV阻害活性が認められるのではないかと仮説を立て、スクリーニング、構造展開を行った。その結果、DPP-IVに対して高活性を示すだけでなく、阻害することで副作用が起きると考えられているDPP-8に対しては活性を示さない非競合型のDPP-IV選択的阻害剤7の創製に成功した。非競合型のDPP-IV阻害剤の報告例はこれまでにほとんどないことから、今後、非競合阻害剤の開発がDPP-IV選択

的阻害剤の開発において有用なアプローチとなりうると考えている。



Compound	position	Inhibition ratio at 10 μM (IC_{50} [μM])	
		DPP-IV	DPP-8
7	meta	86% (3.1 μM)	23% (>30 μM)
8	ortho	87% (4.0 μM)	43% (11 μM)

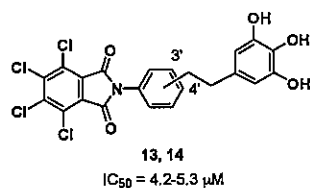
第5章においてはLXRアンタゴニスト活性を示すphenethylphenyl phthalimideに同じスーパーファミリーに属するPPARの内因性リガンドの部分構造を導入することによりPPAR選択的リガンド**9**の創製に成功した。続いてドッキングシミュレーションを用いてStructure based drug designを行ったところ、**10-12**に活性増強が認められた。また、末端カルボン酸の α 位の絶対配置の違いによりサブタイプ選択性を獲得できる可能性が明らかとなり、サブタイプ選択的PPARリガンド開発のための新たな方法論になりうると考えている。



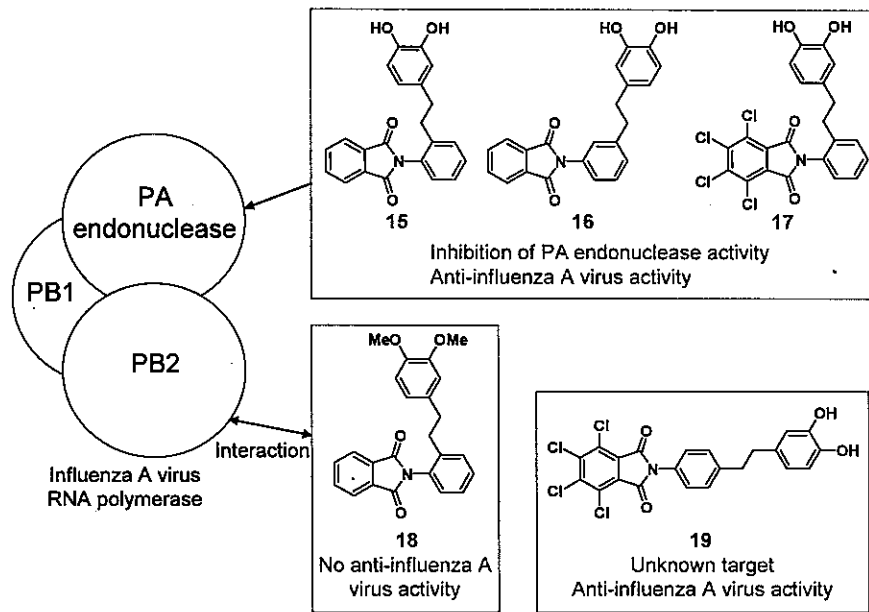
Compound	R	PPAR α		PPAR δ		PPAR γ	
		Emax	EC_{50} [μM]	Emax	EC_{50} [μM]	Emax	EC_{50} [μM]
9	-	53%	11	27%	13	7%	N.D.
(S)-10	Me	66%	8.9	41%	7.3	102%	7.1
(R)-10	Me	103%	4.5	8%	-	40%	12
(S)-11	Et	79%	3.3	50%	3.4	62%	6.2
(R)-11	Et	120%	1.5	13%	9.3	23%	9.3
(S)-12	n-Pr	67%	1.8	62%	2.2	36%	7.9
(R)-12	n-Pr	65%	2.8	16%	9.3	7%	-

第6章においてはPPARと同様に脂肪酸を内因性リガンドとするGPR40に対する活性評価を行った。評価系の問題もあるが、PPARに対して活性を示した化合物がGPR40に対しても活性を示す可能性がある結果が得られている。

第7章においてはこれまでマルチ創薬テンプレート手法では標的にしてこなかった核酸認識酵素である制限酵素に対するリガンド創製を目指した。これまでに得られている化合物のスクリーニング、構造展開を行ったところ、EcoRIに対して高活性を示す化合物**13,14**の創製に成功した。



第8章においては、第7章で制限酵素に対して活性を示す化合物が見つかったので、制限酵素と同様に endonuclease 活性を有する A 型インフルエンザに対する活性評価を行った。その結果、インフルエンザ endonuclease 阻害活性、インフルエンザウイルス増殖阻害活性を示す化合物が見つかった。また、抗インフルエンザ剤開発における新たな標的の存在が示唆され、今後の作用機序解明が期待される。



なお、各種タンパク質に対して活性を示した化合物は今回選択したその他のタンパク質に対して活性を示さないことを確認しており、標的タンパク質選択的リガンドであると言える。

以上本島は、マルチ創薬テンプレート手法においても各種タンパク質間の選択性を獲得できることを実験的に示した。その中には世界初を選択的リガンドや標的未知の活性物質もあることから、見出した化合物をケミカルツールとして用いたタンパク質の機能解明などに応用できると考えている。本研究結果は医薬化学研究に大きく貢献するものであり、博士（薬学）の授与に値するものと認められる。