

## 審査の結果の要旨

氏名 宮本泰史

栄養素が消化管を通過する際に分泌され、インスリン分泌を促進する物質は「インクレチン」とよばれ、糖尿病治療の観点から近年脚光を浴びている。なかでもGLP-1が注目されている。GLP-1はインスリン分泌促進作用に加えて、消化管運動抑制や食欲抑制、膵臓β細胞の増加など糖代謝に良好な作用を有することが明らかになっている。しかし、GLP-1は血中に存在するジペプチジルペプチダーゼ-IV (DPP-4)により速やかに分解されるため、DPP-4に分解されにくい、すなわちDPP-4抵抗性GLP-1受容体作動薬の開発研究が行われてきた。しかしながら、DPP-4抵抗性GLP-1受容体作動薬は、いずれもペプチド性であり注射剤として用いられることから、糖尿病患者にとってその投薬は大きな負担となる。そこで、DPP-4活性を阻害することにより内因性GLP-1作用を増強させる、経口投与可能なDPP-4阻害薬の開発を目的として研究が開始された。

これまでに申請者宮本の所属する研究所においてDPP-4阻害活性を有するキノリン誘導体の合成研究が報告された。その研究過程で見出されたキノリン誘導体は強力なDPP-4阻害活性を有するが、その一方で光毒性を有しており、副作用として克服すべき重要な課題であった。そこで、宮本はより安全性の高い糖尿病治療薬を目指し、光毒性ポテンシャルを低減させた化合物の探索に着手した。まず、開発されていたキノリン誘導体をリード化合物として選択し、この化合物とDPP-4のドッキングスタディーを行った。その結果、活性発現に重要なファーマコフォアを見出し、また種々の誘導体を合成し、酵素DPP-4のアミノ酸残基との相互作用を検討した結果、キノリン誘導体のDPP-4阻害活性にカルボキシ基を導入することが可能である事を明らかにした。

次に宮本は、光毒性ポテンシャルの低減を目指し、化合物の共役系を短縮し紫外線吸収を減弱させたピリジン誘導体をデザインした。デザインにあたり、キノリン誘導体で得たファーマコフォアを保存し、カルボキシ基とピリジン環の近傍に位置するアミノ酸残基の相互作用を指向した。その結果、ニコチン酸誘導体が強力な阻害活性を示し、かつ光毒性ポテンシャルを示さないことを明らかにした。また、X線結晶構造からニコチン酸誘導体のカルボキシ基がピリジン環近傍のTyr547と水素結合を形成することが確認され、さらにこの結晶構造から、より効果的にソルトブリッジ形成が可能なArg125がピリジン環近傍に存在し、Tyr547などで形成される脂溶性ポケットが存在することが

判明した。そこで、更なる活性増強を目的に、Arg125との相互作用を指向した化合物をデザインした。すなわち、「Arg125とカルボキシ基のソルトブリッジ形成」および「Arg125と2つの水素結合受容基との二座配位相互作用」である。この一つ目のデザインに基づいて種々検討した結果、強力な活性と良好な選択性を与えたピリジン2位および6位の置換基を3-ピリジル酢酸誘導体に適用し、化合物TAK-100を見出した。化合物TAK-100のX線結晶構造から活性発現に重要なファーマコフォアは保存され、カルボキシ基がArg125のグアニジノ基とのソルトブリッジを形成し強力な活性の発現に寄与していることを確認した。TAK-100は優れた経口吸収性を示し、Wistar fatty ratを用いた経口糖負荷試験において有意な血糖低下作用を示し、また、キノリン誘導体で懸念された光毒性のポテンシャルを示さなかった。

より強力なDPP-4阻害活性を示すピリジン誘導体を指向し、二つ目のアプローチとして「Arg125との二座配位相互作用」に注目した。すなわち、分子内に存在する2つの異なる水素結合受容基がArg125のグアニジノ基と二座配位し得る点に着目し、アミド基上にさらなる水素結合受容基を有する3-ピリジル酢酸アミド誘導体をデザインした。さらに、これまでに得たX線結晶構造から、2つの水素結合受容基を結合する脂溶性置換基が、Tyr547やTrp629などで形成される脂溶性ポケットと相互作用できると考え、アニリド誘導体をデザインした。そのデザインに従って、更に検討を加えた結果、L-プロリンアミド誘導体が優れた活性と選択性を示し、強力にイヌ血漿中のDPP-4活性を24時間以上阻害し、光毒性も示さなかった。この化合物は開発候補化合物として選択された。

上記研究は、structure based drug designによる創薬研究であり、糖尿病に関連するDPP-4阻害活性を有する開発候補化合物の創出に成功した宮本の成果は、博士(薬学)の学位の取得に値する優れた研究と評価された。