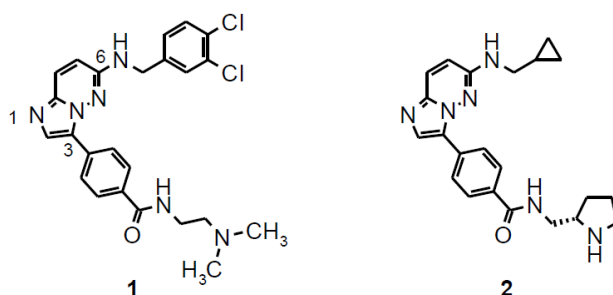


## 論文審査の結果の要旨

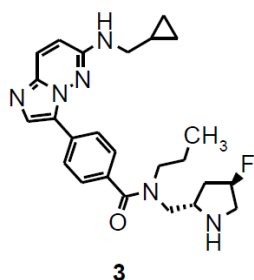
申請者氏名 清水 弘樹

本論文は自己免疫疾患治療薬の創製を目指したもので三章より構成される。標的として、炎症性サイトカイン TNF $\alpha$  の産生に関わる細胞内シグナル伝達で重要な役割を果たしている IKK $\beta$  を選定し、IKK $\beta$  阻害活性を有する、経口投与可能な合成低分子化合物の探索を行った。

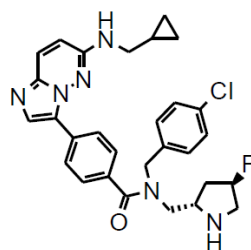
第一章では IKK $\beta$  阻害活性を指標としてハイスループットスクリーニング (HTS) を実施し、イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン構造を母核として有する化合物 **1** を見出した。本化合物に対し、IKK $\beta$  阻害活性の向上を目的として誘導体展開を行った。イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン 3 位置換基末端、6 位置換基について、多様な部分構造の導入による構造変換を進め、構造活性相関を明らかにするとともに、IKK $\beta$  阻害活性が約 20 倍向上した化合物 **2** の獲得に成功した。これらの化合物は THP-1 細胞での TNF $\alpha$  産生阻害活性を示し、かつ他のキナーゼに対する選択性も良好であった。



第二章では *in vivo* 試験で TNF $\alpha$  産生阻害活性を確認することを目指し、イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン誘導体の化合物展開を進めた。化合物デザインの方針策定にあたり、IKK $\beta$  ホモロジーモデルとイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン誘導体との相互作用モデルを作成し、そこから活性向上、物性改善に向けた二つの作業仮説を立案した。一つ目は、分子の極性を調整することで細胞膜透過性を向上させ、細胞系試験での活性を向上させるというもので、経口吸収性改善による *in vivo* 薬効向上へと繋げることを目指した。二つ目は、相互作用モデルに基づき、標的タンパクとの新たな相互作用部位を化合物に付与するというもので、IKK $\beta$  阻害活性自体の更なる向上を目指した。これらの作業仮説をもとに化合物デザインと合成を実施し、*in vitro* および *in vivo* での活性を評価したところ、マウス *in vivo* TNF $\alpha$  産生阻害試験にて経口単回投与で阻害活性を示す化合物 **3**、**4** などが見出された。

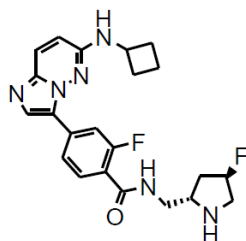


3



4

第三章では *in vivo* 関節炎モデルで抗炎症薬効を示す化合物の獲得を目指し、イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン誘導体の化合物展開を進めた。強力な IKK $\beta$  阻害活性、*in vivo* での TNF $\alpha$  産生阻害活性、高い血中濃度を指標とし、これらを兼ね備えた化合物の探索を実施した。イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン 3 位ベンズアミド構造の変換と、6 位置換基の変換による分子全体の最適化の結果見出された化合物 **5** は、強力な *in vitro/in vivo* 活性と、改善された物性に基づく優れた体内動態を兼備し、マウス、ラットでのコラーゲン関節炎モデルを用いた経口連投試験で有意に関節炎の進展を抑制することが明らかになった。



5

以上本論文は、自己免疫疾患治療薬として新規な構造を有するイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン誘導体を起点とし、活性・物性の評価や構造活性相関を解明しつつ誘導体展開を行い、強力な活性と良好な体内動態を有する化合物を開発したもので、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。