

審査の結果の要旨

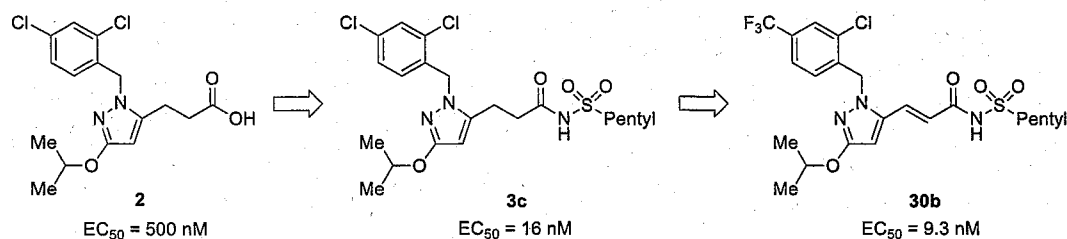
氏名 力丸 健太郎

ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor: PPAR) γ は核内受容体スーパーファミリーに属する転写制御因子の一種で、主に脂肪組織に発現し、エネルギー恒常性維持と脂肪量調節に関与する遺伝子発現を調節する。チアゾリジンジオン (Thiazolidinedione: TZD) 誘導体である塩酸ピオグリタゾン (Actos[®]) とマレイン酸ロシグリタゾン (Avandia[®]) が2型糖尿病治療薬として承認され、これら TZD 誘導体が PPAR γ 活性化によりインスリン抵抗性改善作用を惹起することが判明している。第2世代のインスリン抵抗性改善薬として多数の PPAR γ アゴニストが報告されているが、その多くはカルボン酸誘導体、またはヘテロ環状の生物学的等価体である TZD やテトラゾール誘導体であり、非環状等価体の報告例は非常に少ない。

これらの状況を踏まえ、力丸は X 線共結晶解析を駆使したリガンドタンパク複合体構造情報に基づく創薬、および TZD・カルボン酸に代わる新規生物学的等価体の創出を指向して、PPAR γ リガンドの創製研究を実施した。

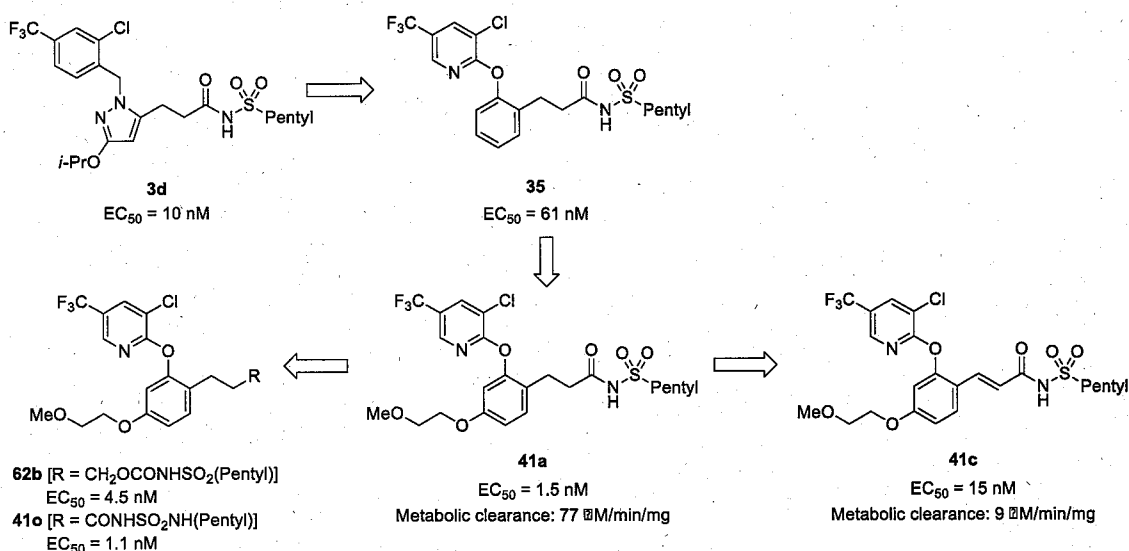
まず力丸は、ベンジルピラゾールプロピオン酸 **2** が弱いながらも活性を示すことに注目し、ロシグリタゾンの共結晶構造に対する **2** のドッキングモデルを作成した。その結果、**2** のカルボン酸はロシグリタゾンの TZD が結合するポケットを十分に占有していないことに着目し、TZD ポケットの効果的な占有を狙って **2** のカルボン酸の生物学的等価体への変換を試みた。非環状カルボン酸等価体として、TZD の開環アナログとみなせるアシルスルホンアミドをデザイン・合成し、強力な活性を有する **3c** を見出すことに成功した。

リード化合物 **3c** は代謝速度が速く、げっ歯類2型糖尿病モデル動物にて薬効が確認できなかったため、代謝安定性改善を目標に最適化を行った。ベンジルピラゾールの各部位の置換基変換およびエチレンリンカーの変換の結果、エチレンスペーサーをビニレン基にして分子のフレキシビリティを下げることによって代謝安定性が大幅に改善した **30b** を見出した。**30b** は PPAR サブタイプ選択性が良好であり、代謝安定性の改善に伴って強力な *in vivo* 抗糖尿病作用が確認された。このようにしてアシルスルホンアミドを有する新規 PPAR γ リガンドの創出に成功した。



その後、ベンジルピラゾール系誘導体は比較的高い脂溶性が原因のためか、細胞傷害性が認められた。そこで、力丸はスキヤフォールド・ホッピングを試み、脂溶性テンプレートを種々検討

した結果、ベンジルピラゾールの代替テンプレートとして、ピリジルオキシベンゼン **35** を見出した。ドッキングモデルの解析により、中央ベンゼン環 4 位への置換基導入が効果的であることが示唆されたため、4 位置換体をデザイン・合成し、活性が大きく向上した **41a** を見出した。さらに各部位の最適化研究の結果、細胞傷害性を回避し、代謝安定性と薬効に優れた **41c** を見出すことに成功した。また、アシルスルホンアミドの生物学的等価体の検討で、スルホニルカルバマート (**62b**) やアシルスルファミド (**41o**) がアシルスルホンアミドの代替基として機能することも明らかにした。見出した **41c** はサブタイプ選択性に優れ、良好な動態と薬効を示すと共に、ベンジルピラゾール系で問題となった細胞傷害性も認められなかった。このように、力丸はアシルスルホンアミドを有するより安全性の高い誘導体の創製も達成した。



3d および **41c** の共結晶解析の結果、両誘導体の脂溶性テンプレートが効果的にポケットを占有していることを確認した。さらに PPAR γ リガンドとして新規性の高い部分構造であるアシルスルホンアミド基と PPAR γ の相互作用様式を明らかにした。

以上、力丸は、非 TZD・非カルボン酸系 PPAR γ リガンドの創製研究を実施し、ベンジルピラゾールまたはピリジルオキシベンゼンをスキヤホールドとするアシルスルホンアミド系 PPAR γ アゴニストの創出に成功した。また、カルボン酸の新たな生物学的等価体として、アシルスルファミド、スルホニルカルバマートが機能することを見出した。さらに見出した誘導体の共結晶解析を通じて、それらの誘導体と PPAR γ の相互作用に重要な部分構造を明らかにした。本研究は PPAR γ リガンドのみならず多くの創薬ターゲットに応用可能であり、薬学研究に寄与するところ大である。よって、博士（薬学）の学位を授与するに値すると認めた。