

## 論文の内容の要旨

論文題目     グレリン受容体インバースアゴニスト活性を有する2-アミノニコチン酸誘導体の構造活性相関

氏     名     高橋 美徳

グレリンは1999年に国立循環器病センターの寒川らによって発見された28アミノ酸残基の生理活性ペプチドで、主に胃から分泌されることが知られている。食欲増進、成長ホルモン分泌促進作用を持ち、食事前に血中濃度が上がり食後に低下することから、空腹シグナルの一つとも考えられている。グレリンの発見と同時にその受容体としてGPCRであるグレリン受容体が同定され、生理学的研究が進展してきた。グレリン受容体にはアゴニスト依存的な活性化の他に、アゴニスト非存在下でも恒常的活性を持つことが知られているが、その生理的意義は明らかではない。これまで、抗肥満、高糖尿病薬の候補としてグレリン受容体のアンタゴニストが創製されてきたが、このように恒常的活性をもつ受容体に対してはインバースアゴニストを取得できる可能性がある。アンタゴニストがアゴニストによる活性化のみを押さえるのに対し、インバースアゴニストは恒常的な活性を抑えることができる。インバースアゴニストを創製することで、恒常的活性の生理的意義の解明とともに、より効果の高い抗肥満、抗糖尿病薬へと研究が発展していくことが期待できる。また、グレリン受容体は中枢及び末梢に発現しているが、食欲調節作用に及ぼす中枢性のグレリンシグナルと末梢性のグレリンシグナルの寄与度については未だ明らかになっておらず議論の余地がある。グレリン受容体の恒常的活性の生理的意義、中枢作用と抹消作用の寄与度について答えを出すため、新規低分子リガンドを創製することは意義があると考えられる。これまでに経口投与で評価可能なインバースアゴニストの報告がなかったため、経口投与で評価可能なインバースアゴニストの創製が必要であると考え本研究を開始した。

ハイスループットスクリーニングから2-アミノニコチン酸骨格の化合物1を取得し、リピンスキーのルールオブファイブ、芳香環数を指標にした構造変換を行った。2-アミノニコチン酸骨格の2位、3位、5位をそれぞれ構造変換することにより、結合活性の $IC_{50}$ 値が0.96 nM、インバースアゴニスト活性の $IC_{50}$ 値が47 nMである化合物13を得た。経口バイオアベイラビリティが1%以下の化合物13から、2位、3位の置換基変換による代謝安定性の向上と5

位置換基の構造変換により、経口バイオアベイラビリティの良好な化合物**38**、**39**を合成した。さらにCYP3A4に対するMBI活性の乖離とインバースアゴニスト活性向上に繋がる構造変換を行い、化合物**45**を得ることが出来た。化合物**45**のインバースアゴニスト活性のIC<sub>50</sub>値は0.26 nMであった。ラット高脂肪食誘発肥満モデルにおいて化合物**38**及び**39**を評価したところ、化合物**39**で有意な体重増加抑制作用が見られた。摂餌量を投与群と同量としたPair-fed群でも同様の体重増加抑制作用が見られたことから、この作用は食欲調節作用に基づくと考えられた。中枢移行性の異なる化合物**38**と**39**のラット肥満モデルにおける抗肥満作用の比較とPK/PD解析から、末梢での暴露量が十分に高くても抗肥満作用には繋がらず、中枢での暴露量が結合活性のIC<sub>50</sub>値を十分に上回った場合に抗肥満作用が示されることを明らかにした。これらの知見は、グレリン受容体を介した食欲調節作用において、中枢のグレリン受容体の関与が大きいことを示している。本研究で明らかにしたことはグレリン受容体の機能解明のほんの一端であり、グレリン受容体の恒常的活性の意義、グレリンの食欲調節以外の作用に対する中枢・末梢のグレリン受容体関与など未解明な部分はまだ多い。本研究によって創製されたツール化合物を用いてそれらのことは解明可能であると考えられるため、今後の研究の発展に期待できる。

