

審査の結果の要旨

氏名 高橋 美徳

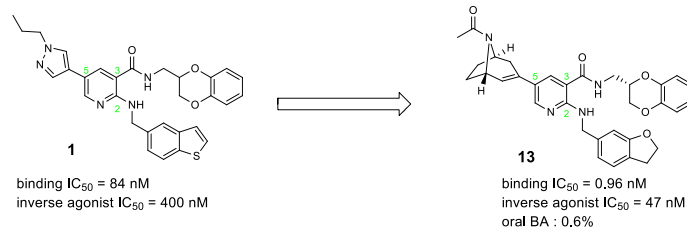
グレリンは成長ホルモン分泌促進作用、食欲増進作用、消化管運動促進作用など、エネルギー取り込みと蓄積に関して重要な機能を有しているが、グレリン及びその受容体であるグレリン受容体の生理的機能については未解明な部分が多く存在する。そのうち特に重要なのは、グレリン受容体がアゴニスト非存在下でも恒常的活性を持つことの生理的意義とグレリン受容体の中枢作用と抹消作用の役割である。そのような生理的機能の解明のために様々なプロファイルを有するリガンドをツールとして用いることは有効性の高い手段である。

高橋は、これまでに殆ど報告例の無かったグレリン受容体の低分子インバースアゴニストの創製に取り組んだ。インバースアゴニストは、アゴニスト非存在下での恒常的活性を抑制するリガンドである。本博士論文において高橋は、ハイスループットスクリーニングによって得られた化合物をもとに、中心骨格であるピリジン環の2位、3位、5位の置換基を変換することでグレリン結合阻害活性とインバースアゴニスト活性の向上を達成し、さらなる構造変換による経口吸収性の改善を達成した。さらには中枢移行性プロファイルの異なる化合物の肥満モデルラットでの薬効評価の結果から、節食調節作用には中枢でのグレリン受容体の機能が重要であるということを考察している。

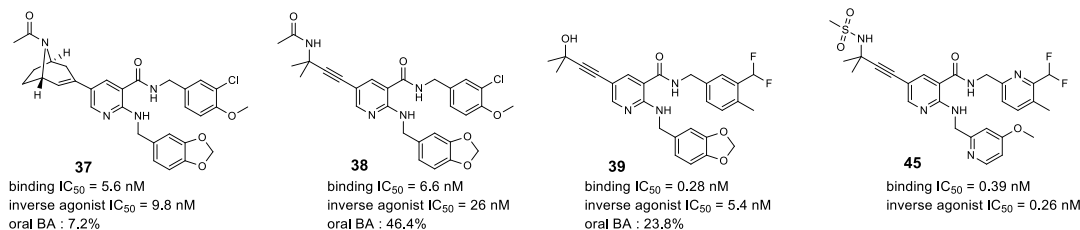
本博士論文の第1章では研究背景としてグレリンとその生理機能、これまでに報告されているグレリン受容体リガンド、インバースアゴニスト創製の意義について概説している。

第2章では化合物の *in vitro* 評価系の説明とハイスループットスクリーニングによる化合物の取得、スクリーニングヒット化合物からの構造変換の方針を述べている。脂溶性が高く分子量が大きいというスクリーニングヒット化合物の特性を考慮して、リピンスキーのルールオブファイブと芳香環数という2つの構造変換の指標を選択し、分子量と *cLogP* を低下させることと、芳香環数を3個以内に抑えることを目指すという方向性を示している。

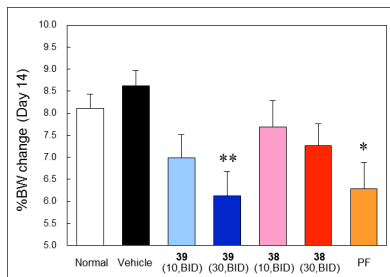
第3章では中心骨格であるピリジン環の2位、3位、5位置換基の変換により高活性な化合物 **13** へ至ったことを述べている。2位置換基の変換により芳香環数を1つ削減すると共に活性向上を果たし、また、3位置換基の不斉炭素について *S* 体がより高活性であることを示した。さらに、5位置換基の非芳香環化と活性向上を同時に満たすアザビシクロ環構造を見出した。アザビシクロ環を有する化合物 **13** は結合阻害活性の *IC*₅₀ 値が 0.96 nM、インバースアゴニスト活性の *IC*₅₀ 値が 47 nM であった。



第4章では経口バイオアベイラビリティ(BA)の低い化合物 **13** から経口 BA の改善した化合物 **38** 及び **39** への合成展開を記述している。化合物 **13** の経口吸収性が低い原因が代謝速度の低さであるという仮説をもとに、代謝速度の改善を目指したピリジン環の2位、3位の置換基変換を行った。その結果得られた化合物 **37** では代謝速度は改善したものの経口 BA は7.2%と満足できる値ではなかった。続いて、最安定構造の計算を用いた5位アザビシクロ環の等価体変換を行い、より分子量が低く構造的に簡素なアルキン誘導体 **38** 及び **39** を見出した。化合物 **38** の経口 BA は46.4%、化合物 **39** の経口 BA は23.8%と薬効評価に適した値となった。また、これらの構造をもとにして脂溶性の低下とCYP450 3A4の代謝的不活化の回避を目指し、化合物 **45** を創製した。化合物 **45** の結合阻害活性のIC₅₀値は0.39 nM、インバースアゴニスト活性のIC₅₀値は0.26 nMと非常に高活性であった。



第5章では、中枢移行性プロファイルの異なる化合物 **38** と **39** のラット高脂肪食誘発肥満モデルでの薬効試験をもとに PK/PD 解析を行い、当モデルでの体重増加抑制作用に中枢での化合物暴露が重要であると考察している。化合物 **38** 及び **39** をそれぞれ 10 mg/kg と 30 mg/kg の2用量で1日2回(BID)経口投与し、体重増加抑制作用を検討したところ、中枢移行性の高い化合物 **39** の 30 mg/kg 投与群でのみ有意な体重増加抑制作用が見られた。そのことをPK/PD解析により検討したところ、両化合物の30 mg/kg 投与群において抹消での血中濃度が結合阻害活性のIC₅₀値と比較して十分に高かったものの、中枢での濃度は化合物 **38** 投与群で結合阻害活性のIC₅₀値に至っておらず、化合物 **39** 投与群では十分に高い値であることを明らかにした。そのことは中枢の化合物暴露が薬効に重要であることを示唆している。さらに、摂餌量を化合物 **39** の 30 mg/kg と同量とした Pair-fed (PF) 群でも同程度の体重増加抑制作用が見られたことから、グレリン受容体インバースアゴニストによる体重増加抑制作用は摂餌量抑制作用に基づくことが明らかになった。



以上、高橋はスクリーニングヒット化合物をもとにした効率的な構造変換により大幅な活性向上を達成し、次いで構造計算を利用した分子設計により経口吸収性の高い化合物を創出

〔別紙2〕

した。さらに、それらの化合物を用いてグレリン受容体の中樞作用の重要性を示唆する薬理データを示し、本研究成果として得られた化合物がグレリン受容体の機能解明に有用であることを示した。本研究成果は医薬科学研究に大きく貢献するものであり、博士(薬科学)の授与に値するものと認められる。