

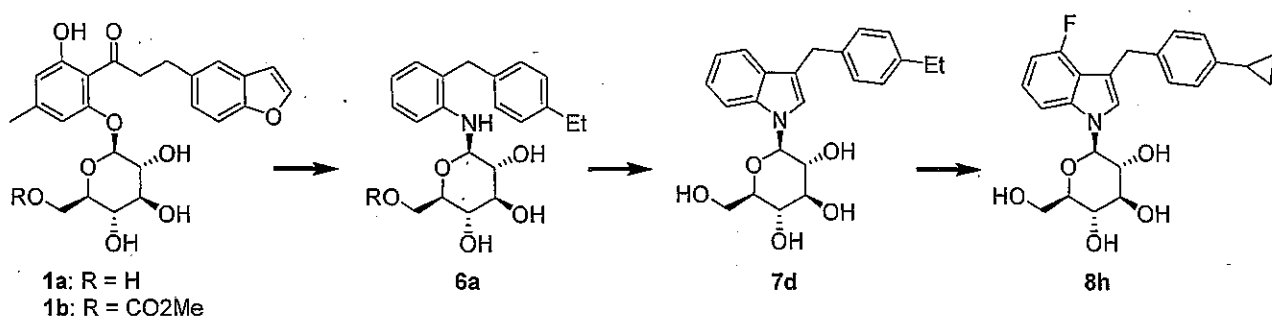
審査の結果の要旨

氏名 山元 康王

山元康王は、「Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) 阻害作用に基づく新規糖尿病治療薬TA-1887の創出に関する研究」というタイトルで、以下の研究を行った。

2型糖尿病患者の治療目標は、血糖値を正常レベルに厳格に管理することにある。既存のほとんどの血糖降下薬はインスリンに依存したメカニズムを有し、低血糖や膵・細胞の疲弊、体重増加といった副作用が課題であり、新規なメカニズム、特にインスリン非依存的な治療薬の開発が望まれている。血中のグルコースは腎糸球体で濾過され、大部分は近位尿細管上皮細胞のsodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) により、残りはSGLT1により血中に再吸収される。正常血糖値の場合、濾過されたグルコースは全て再吸収されるが、高血糖時には再吸収が飽和し尿糖排泄 (UGE: urinary glucose excretion) が血糖値に応じて増加する。SGLT1は腎以外に小腸、心臓などにも存在し、遺伝子変異を有する場合は小腸での糖吸収不全に伴う重篤な下痢や脱水症状がみられる。一方、SGLT2は腎特異的に発現し、遺伝子変異では腎性糖尿の症状を呈するが、血糖値は正常で健康に問題はないことが報告されている。

世界初の経口SGLT2阻害薬である1bはプロドラッグで、活性本体1aがSGLT2を阻害してUGEを促し、各種糖尿病モデルでインスリン非依存的に血糖値を降下させることが既に示されていた。従って、選択的ヒトSGLT2 (hSGLT2) 阻害薬は、インスリン非依存的なメカニズムによる2型糖尿病治療薬として魅力的な創薬アプローチと考えた。このような背景の下、山元は新たなケミカルクラスとなる α -グルコシド構造を有し、経口投与で有効かつhSGLT2選択的な阻害剤探索に着手した。



初めに、 β -グルコシドの構造を参考に酸素原子を窒素原子に置き換えたアニリン- α -グルコシド 6aを合成した。6aは1aに匹敵する強力なhSGLT2阻害活性 (IC₅₀ = 3.9 nM) を示したが、*in vivo*試験のラットUGE (rUGE) ではほとんど作用を示さなかった (rUGE = 93 mg/day, 30 mg/kg, p. o.)。6aのラット血中暴露は低く、C-Nグルコシド結合が切れたことによるアグリコンが観察された。従って*in vivo*作用を増強するには、C-Nグルコシド結合の加水分解の抑制による血中暴露の改善が必要であると考えた。実際、6aの水溶液中での安定性を確認したところ、酸性水溶液中 (0.5 N HCl) で非酵素的に容易に加水分解を受けた。また、 β -グルコシドの β -グルコシダーゼによる加水分解のメカニズムとして、アノマー位酸素原子へのプロトンネーションによるアシストが提唱されており、 α -グルコシド6aでも同様の代謝反応の寄与が推察された。

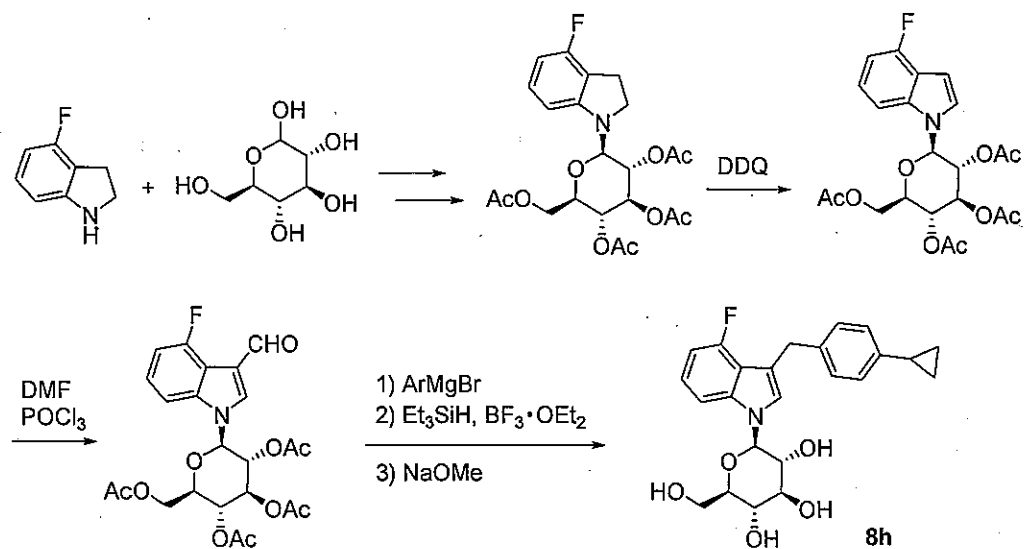
そこで、窒素原子へのプロトネーションを完全に回避するために、アノマー位窒素原子を芳香環内に組み込んだヘテロアリアル- β -D-グルコシドの探索を行った。ピラゾール、ピリドン、インダゾールを組み込んだものではhSGLT2阻害活性は弱かったが、インドール体7d (IC₅₀ = 7.1 nM) は6aと同等の強力な活性を示した。更に7dは6aに比べて約20倍のrUGE促進作用を示した (rUGE = 1830 mg/day)。7dは6aと比較して顕著なラット血中暴露の改善を示し、rUGE促進作用の大幅な増強を支持した。その際、7dのアグリコンは血中に観察されず、6aが分解した酸性水溶液条件でも7dは安定であることから、*in vivo*プロファイルの改善は、C-Nグルコシド結合の加水分解に対する優れた安定性が寄与しているものと考えられる。

続けて7dをリード化合物として周辺置換基の最適化研究を行った。最終的にインドール環にフッ素原子、フェニル基にcyclopropyl基を導入した8hで、強力な*in vitro*活性 (IC₅₀ = 1.4 nM) および*in vivo*作用 (rUGE = 2502 mg/day) がみられた。また8hは、hSGLT1に対してより高い選択性 (hSGLT1/hSGLT2 = 160) を示した。以上より、選択的かつ強力なhSGLT2阻害作用、およびC-グルコシドに匹敵するrUGE促進作用を有する8hを臨床試験候補化合物 (TA-1887/JNJ-39933673) として選抜した。

8hのラット血中動態では、リード化合物7dよりも更に暴露が改善され、rUGE促進作用の増強を支持する結果であった。なお、アグリコンは血中に観察されず、7d同様にC-Nグルコシド結合の物理化学的および代謝的な高い安定性が優れた血中暴露や強力な経口活性につながったものと推察している。糖尿病モデル動物のHF-KKマウスに8h (3 mg/kg) を経口投与したところ、摂餌量に影響することなく持続的な血糖降下作用を示した。その際の血中グルコース濃度は24時間後でも媒体群から約50%低減しており、8hの強力な糖尿病治療薬としての可能性が示された。

アノマー位にインドール環を有する β -D-グルコシドの合成法が存在していなかったため、合成法の検討も行った。そ

の結果、インドールを直接導入する方法では合成的に有用な収率が得られなかったものの、より求核性の高いインドリンを導入した後に芳香化させることで高い収率で目的物が



得られた。その後、Vilsmeier反応剤によりインドール3位を位置選択的にホルミル化した後、Grignard反応、還元を経て目的物を高収率で得た。

以上の業績は、医薬合成の進歩に顕著に貢献するもの評価され、博士 (薬科学) の授与に値するものと判断した。