





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 1035 号	氏 名	森下 巧
論文審査担当者	<div> <div>(主査) 北里大学教授 藤井 秀明</div> <div>(副査) 北里大学教授 長光 亨</div> <div>(副査) 北里大学教授 牧野 一石</div> <div>(副査) 北里大学教授 田中 信忠</div> </div> <div>     </div>		
<p>〔論文題目〕</p> <p>「新規カルボン酸型およびスルホンアミド型プロテインチロシンホスファターゼ 1B 阻害薬の創製研究」</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>日本国内のみならず全世界で糖尿病患者が増加の一途をたどっており、食事療法と運動療法に加え、症状に合わせた薬物療法が行われている。現在使用されている 2 型糖尿病治療薬は、インスリン分泌促進薬、インスリン非依存性薬（糖吸収阻害薬・糖排出促進薬）、インスリン抵抗性改善薬に大別できる。近年、新規作用機序をもつ薬剤として、GLP-1 製剤や DPP-IV 阻害剤（インスリン分泌促進薬）、および SGLT2 阻害剤（インスリン非依存性薬）が開発されたが、インスリン抵抗性改善薬は PPARγ 作動薬が開発されて以来、新規作用機序をもつ薬剤は開発されていない。このような背景下、森下氏は新規作用機序をもつインスリン抵抗性改善薬としてプロテインチロシンホスファターゼ 1B（PTP1B）阻害薬の開発に着手した。既に PTP1B 阻害薬を糖尿病治療薬として開発する取り組みは複数の企業により実施されていたが、開発に成功した例はない。森下氏は開発に成功していない原因として、失敗した開発化合物は経口吸収性が低く薬効が弱かったと分析し、1）経口吸収性および薬効の改善と共に、2）開発化合物の多くが弱いながらも PPARγ 作動活性を有していることから、PPARγ 作動活性を示さない PTP1B 阻害薬を見出す必要があるとの作業仮説を立案した。森下氏は上記 2 課題を解決するために、2 つの戦略をとった。一つは、PTP1B 阻害作用を併せ持つ PPARγ 作動薬を基に、PTP1B 阻害活性を増強するとともに PPARγ 作動活性をなくし、既知の PTP1B 阻害薬とは異なる母骨格をもつ化合物の創出を試みた。いま一つは、PTP1B に対して弱いながらもアロステリック阻害作用を示す化合物を基に、作用を増強させることを試みた。</p> <p>前者の戦略では、自社で研究を行っていた PPARγ 作動活性を示す 2,7 置換テトラヒドロイ</p>			

ソキノリン-3-カルボン酸誘導体のうち、KY-699 および KY-755 が弱いながらも PTP1B 阻害作用を併せ持つことを見出し、これら化合物を基に化合物展開した。既に得ている PPAR γ 作動活性に関する構造活性相関を参考に、PPAR γ 作動活性を示さないような化合物設計を行った。結果として、PPAR γ 作動活性の消失と PTP1B 阻害作用の増強には 7 位側鎖の選択が重要であり、適切な鎖長と脂溶性を示す側鎖の導入が重要であること、3 位の酸性官能基は必須であること、2 位アシル側鎖は経口吸収性に影響することを明らかとし、最適化合物として KY-457 を見出した。KY-457 は混合型阻害様式を示し、*in silico* 解析においてアロステリック部位とアロステリック部位の両方に結合することを示した。また、KY-457 (4 週間経口投与) は 2 型糖尿病マウス (db/db マウス) において、用量依存的な血糖低下作用を示した。

後者の戦略では、INT-131 (他社化合物) を基に化合物展開した。INT-131 は強力な抗糖尿病作用を示す PPAR γ モジュレーターであるが (開発には失敗している)、PTP1B アロステリック阻害薬として報告された文献化合物の構造と比較して INT-131 も PTP1B アロステリック阻害作用を持つと考え、実際に文献化合物よりも強い阻害活性を示すことを見出したことから端緒化合物として選定している。結果として、PTP1B 阻害作用の増強には至適な脂溶性を示す側鎖の導入が重要であること、ベンゾイルスルホンアミド側鎖と脂溶性側鎖を繋ぐ連結鎖の構造が PPAR γ 作動活性の消失と PTP1B 阻害作用の増強に重要であることを明らかとし、最適化合物として KY-226 を見出した。KY-226 は非競合型阻害様式を示し、*in silico* 解析においてアロステリック部位に結合することを示した。また、KY-226 (1 週間経口投与) は 2 型糖尿病マウス (db/db マウス) において、用量依存的な血糖低下作用を示した。

以上、森下氏は阻害様式の異なる 2 種の PTP1B 阻害薬を見出し、2 型糖尿病マウスにおいて血糖低下作用を示すことを明らかにした。化合物設計においては、PTP1B 阻害作用を併せ持つ PPAR γ 作動薬 (モジュレーター) を基に PPAR γ 作動活性は消失させるとともに PTP1B 阻害作用の増強させる戦略をとり、PTP1B 阻害としては新規である骨格を見出すに至った。また、化合物設計の基となる端緒化合物の選定にあたっては、自家実験により PTP1B 阻害作用の有無を確認しオリジナル情報を基にしている点は注目に値する。これらの手法は他の標的分子に対する薬物設計にも応用することが期待でき、博士 (薬学) の学位に十分値するものと判断し、学位審査を合格と判定した。