





学位論文審査報告書

報告番号	北里大 乙 第1487号	氏 名	高野 理恵子
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授	砂塚 敏明	
	(副査) 北里大学教授	藤井 秀明	
	(副査) 北里大学准教授	廣瀬 友靖	
	(副査) 北里大学准教授	岩月 正人	
<p>[論文題目] 「経口インスリン分泌促進剤を指向した GPR40 アゴニスト DS-1558 の創製」</p> <p>[論文審査結果の要旨] 食後高血糖の抑制にはインスリン分泌促進剤が有効であり、第一選択薬としてスルホニルウレア剤が広く用いられている。スルホニルウレア剤は強い血糖低下作用を示す反面、低血糖を誘発するリスクを伴う。血糖コントロールのために長期服用する機会が多いことから、低血糖を起こさない薬剤の開発が急務となっている。GPR40 は膵臓に高発現する GPCR であり、アゴニスト刺激はグルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進する。そこで、本研究では、GPR40 アゴニストを創薬ターゲットとして選択し、既存薬の副作用を軽減し、かつ強力な薬効を発揮できる経口インスリン分泌促進剤の開発を目標に掲げ、学位申請者は創薬研究に着手した。</p> <p>まず学位申請者は、合成リガンドの報告例からフェニルプロピオン酸構造を有する特許化合物 WO2006011615A1 に着目した。この化合物は <i>in vitro</i> 活性は強いが、血中滞留性が悪く、細胞障害性も強い。この化合物に対し、低脂溶性化と、特異的代謝を受けるカルボン酸β位の修飾を行うことにより、経口剤に適した薬物動態へと改善した。さらに、細胞障害性の原因構造となるピアリアル基を回避して安全性を向上させ、権利化可能な 3-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-アルコキシプロピオン酸骨格を得た。</p> <p>次に、<i>in vitro</i> 活性向上を目指して、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-エトキシプロピオン酸骨格の構造活性相関を取得した。その結果、ベンジル部分ベンゼン環上へのハロゲン置換基の導入とβ-エトキシ基の光学分割により、GPR40 アゴニスト活性を大幅に向上させることに成功した。</p> <p>しかし、得られた高活性化化合物は、同じく脂肪酸をリガンドとする PPARγア</p>			

ゴニスト活性も併せて有していた。PPAR γ アゴニスト活性は、インスリン抵抗性改善という良い効果がある一方で、心血管障害、浮腫等の重篤な副作用が報告されており、心血管イベントや腎臓病の素地のある糖尿病患者には避けるべき副作用である。そこで、学位申請者は、PPAR γ アゴニスト活性消失を目的として構造変換を行った。PPAR γ の Y 字型結合ポケットへの結合が不利になるように、フレキシブルなベンジル部分をリジッドなインダン環へと変換した。その結果、予想通りに PPAR γ アゴニスト活性を消失させる事に成功した。さらにインダン環部分の構造最適化を行い、高い GPR40 レセプター選択性を有する DS-1558 を獲得した。

DS-1558 の *In vivo* 試験の結果、糖尿病モデルラットを用いた経口糖負荷試験において、DPP-4 阻害剤の上市薬シタグリプチンや、臨床開発中にあった GPR40 アゴニストの TAK-875 と比較しても、DS-1558 はより強力かつ用量依存的な血糖降下作用を示した。DS-1558 が経口投与においても良好な薬効を示したことは、強い *in vitro* 活性に加えて、良好な薬物動態と高い溶解性に起因すると考えられる。さらに、耐糖能不全イヌを用いた食後高血糖抑制試験においても、用量依存的に血糖上昇を抑制し、シタグリプチンを上回る薬効を示した。この結果から、ヒトにおいても強い薬効を示すことが予測された。本化合物は、細胞障害性、薬物間相互作用のリスクも軽微であり、サルテレメトリー試験では、有効薬効用量の 1000 倍まで投与し、心血管系における安全性も確認した。





次に、DS-1558 の大量合成方法を検討した。カラム精製を避けるために、ジアステレオマーや β 脱離体などの副生成物を抑える反応を採用した。二つの光学活性水酸基は、ルテニウム触媒を用いる不斉水素移動型還元反応により高立体選択的に構築した。中性条件下での水酸基のアルキル化反応や、還元から再酸化を行う多段階反応によるカルボン酸構築を採用することで β -脱離体の生成を回避した。原薬合成にも応用可能な実効性の高いルートの構築に成功した。

以上のように、学位申請者は、GPR40 アゴニストをターゲットとして選択し、内因性リガンドを模倣した 3-フェニルプロピオン酸の誘導体展開を行った結果、DS-1558 を獲得した。DS-1558 は、糖尿病モデル動物を用いた経口糖負荷試験で強力な薬効を示し、低血糖リスクが低いこと、初期安全性の確認ができたため、前臨床試験へと進められた。本研究で得られた知見は、今後の糖尿病治療薬研究・開発への貢献が大いに期待できる。

本論文は、生命科学における有機化学及び創薬科学分野の発展に大きく寄与するものであり、生命科学領域の業績として高く評価出来る。

以上のように、学位申請者より提出された学位論文の審査ならびに面接の結果、学位申請者は、博士（生命科学）の学位を授与するに値するものと判断した。

最終試験結果報告書

報告番号	北里大 乙 第1487号	氏名	高野 理恵子
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授 砂塚 敏明  (副査) 北里大学教授 藤井 秀明  (副査) 北里大学准教授 廣瀬 友靖  (副査) 北里大学准教授 岩月 正人 		
[成績] 合 格			
[試験結果の要旨] 試験担当者は、高野理恵子氏に対し、学位論文及び関連事項に関する諮問を行った結果、合格と判断した。			
以上			