

氏名	大橋 雅生
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬科学
学位記授与番号	博甲第 5138 号
学位授与の日付	平成 27 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 薬科学専攻 (学位規則第 5 条第 1 項該当)
学位論文の題目	構造情報に基づく核内受容体 PPAR $\gamma$ 選択的リガンドの創製に関する研究
論文審査委員	教授 澤田 大介 (主査) 教授 竹内 靖雄 准教授 古田 和幸

## 学位論文内容の要旨

ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (PPAR) はリガンド依存性の転写因子であり $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ の 3 サブタイプが同定されている。PPAR $\gamma$ サブタイプは糖, 脂質恒常性制御のみならず, がんの発症・進展や炎症, 免疫などにも深く関与する創薬標的である。PPAR $\gamma$ の機能全容解明のためには多様な PPAR $\gamma$ 選択的リガンドが必要であることから, 著者は PPAR $\gamma$ 選択的リガンドを創出するための方法論の開発とその妥当性の実証を目的とし本研究に着手した。

まず, 核内受容体リガンドスーパーファミリー概念に基づき PPAR 各サブタイプに対して同一の基本骨格からなるリガンドの創製が可能と考え, フェニルプロピオン酸構造を基本骨格とする PPAR $\gamma$ 選択的フルアゴニストの創製に着手した。リード化合物としてフェニルプロピオン酸型 PPAR パンアゴニストである TIPP-703 に着目し, PPAR 各サブタイプ LBD と TIPP-703 の複合体 X 線結晶構造を比較して得られた構造情報に基づき, 構造変換を施すことで新規フェニルプロピオン酸型 PPAR $\gamma$ 選択的フルアゴニスト(R)-11 の創製に成功した。次に(R)-11 の抗がん剤への応用を視野にスキルス胃がん細胞に対する有効性を評価した。その結果, (R)-11 は既存の PPAR $\gamma$ 選択的アゴニストよりも約 10 倍強いアポトーシス誘導活性を示すことが明らかになった。しかし, (R)-11 は難水溶性であるために動物実験での有効性評価には適していないことが懸念された。そこで, (R)-11 の難水溶性の改善を指向しこれまでの構造活性相関情報を基に(R)-11 の構造変換を行った。その結果, (R)-11 と同程度の PPAR $\gamma$ 転写活性を有し, (R)-11 よりも水溶性が 300 倍以上向上した(R)-25j の創製に成功した。興味

深いことに PPAR $\gamma$  活性評価の結果から (R)-25j は PPAR $\gamma$  選択的パーシャルアゴニストであることが明らかとなった。さらに、(R)-25j はスキルス胃がん細胞選択的にアポトーシス誘導活性を示したことから、PPAR $\gamma$  選択的パーシャルアゴニストでもフルアゴニスト同様、スキルス胃がんに対し治療的有効性を有することが示唆された。次に、効率的な PPAR $\gamma$  選択的アンタゴニストの創製法の開発を目的とし、H12 フォールディング阻害に基づく PPAR $\gamma$  アゴニストからアンタゴニストへの機能転換を考案した。具体的にはリード化合物として (R)-25j に着目し H12 のフォールディング阻害を指向した構造修飾を施すことで PPAR $\gamma$  選択的アンタゴニストの創出を試みた。その結果、細胞レベルにおいて強力な PPAR $\gamma$  選択的アンタゴニスト活性を示す化合物の創製に成功した。さらに、その化合物がデザインコンセプト通り H12 のフォールディングを阻害していることを確認し、その戦略の有用性を示した。次に、これまで報告のなかった PPAR $\gamma$ /CoR 複合体安定化能に着目した PPAR $\gamma$  選択的アンタゴニストの創製研究を世界に先駆けて展開した。その結果、これまで報告されてきた PPAR $\gamma$  選択的アンタゴニストのなかで最も強い PPAR $\gamma$ /CoR 複合体安定化能を有する化合物の創製に成功した。

本研究で提示した PPAR $\gamma$  選択的リガンドを創出するための方法論が、今後の PPAR $\gamma$  選択的リガンドの創製研究に応用されることで、新たな医薬候補物質の創出や PPAR $\gamma$  の機能全容解明に繋がることを期待する。

## 論文審査結果の要旨

提出された論文の内容に関して、主査・副査から申請者への質疑応答を経て、改訂箇所が指摘され、改訂論文の提出をもって再審査することとなった。再審査は改訂論文をもとに各審査委員が独自に審査を行い、主査が意見を取りまとめた。改訂論文は先の審査会での指摘事項に添ったものであり、また、申請者が行った仮説に基づく PPAR リガンドのデザイン、合成とその検証により目的とする性質を持ったリガンドを作り分けることに成功した様々なアプローチは、学術的にも意義深いものである。以上より、博士論文の内容としても評価基準を満足することから、本研究科の博士学位論文としてふさわしいものと判断した。なお、新規化合物のスペクトルデータの扱い、純度、物性、並びに合成ルート、個々の反応への議論等、研究を進める上で不十分であった点を反省し、今後の教訓として科学者として一層の精進を重ねることを期待したい。