

氏名	池頭 和孝
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	博乙 第 4511 号
学位授与の日付	令和 2 年 3 月 25 日
学位授与の要件	博士の論文提出者 (学位規則第 4 条第 2 項該当)
学位論文の題目	新規 CSF-1R 低分子阻害薬と HCV ポリメラーゼ低分子阻害薬の創薬研究
論文審査委員	教授 山下 敦子 (主査) 教授 上原 孝 准教授 加来田 博貴

学位論文内容の要旨

本研究では慢性炎症性疾患である関節リウマチを対象とした Colony-stimulating factor-1 receptor (CSF-1R) 低分子経口阻害薬と慢性 C 型肝炎を対象とした Hepatitis C virus (HCV) RNA 依存型 RNA ポリメラーゼ低分子経口阻害薬の創薬研究を行った。

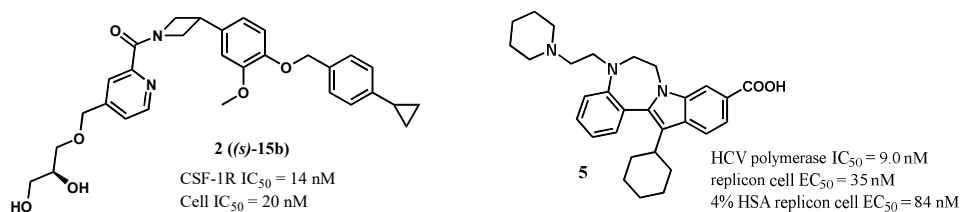
この二つの創薬研究では、共通する二つのステップ (1, 化合物の活性コンフォメーションに着目した新規骨格の創製。2, 複合体構造情報を利用した置換基導入による薬理活性向上と物性改善) から構成される手法を用いて効率的に新規骨格の創製・薬理活性向上・物性改善に取り組んだ。

● 新規 CSF-1R Type II 低分子経口阻害薬の開発

本章の研究では慢性炎症疾患である関節リウマチを対象とした経口投与可能な低分子治療薬として CSF-1R Type II 阻害薬の開発を行なった。キナーゼ選択性の高い CSF-1R Type II 阻害薬 **GW2580** からキナーゼ選択性を維持したままオリジナル構造の取得と薬理活性向上を目的に二つのステップに分けて構造変換を実施した。始めに、L字型活性コンフォメーションに着目した化合物設計によりユニークなアゼチジン骨格を見出した。次に、化合物と CSF-1R とのドッキングモデルを利用して置換基導入を行い、細胞での阻害活性向上と物理化学的性質の改善を行ない *in vivo* 評価で高い薬理活性を示す開発候補化合物 **2 ((S)-15b)** を創出した。

● 新規HCV RNA 依存型RNA ポリメラーゼ低分子経口阻害薬の開発

本章の研究では慢性C型肝炎を対象とした経口投与可能な低分子治療薬として新規HCVポリメラーゼ阻害薬の開発を行なった。我々のグループでHCVポリメラーゼ低分子阻害薬として見出したベンゾイミダゾール系化合物から細胞でのRNA複製阻害活性の向上を目的に二つのステップに分けて構造変換を実施した。始めに、ベンゾイミダゾール環とベンゼン環との二面角を意識した化合物設計により四環性化合物を見出した。次に、化合物とHCVポリメラーゼとの複合体結晶構造を利用して、塩基性のピペリジン環を導入することで酵素阻害活性およびHSAを添加したreplicon細胞でのRNA複製阻害活性が向上し、抗HCV経口治療薬として起点となり得る化合物**5**を創出した。



論文審査結果の要旨

審査結果に至った理由:初稿では、本学位論文研究における申請者自身の貢献についての整理が十分になされておらず、学術的内容について限定的な議論が見られた一方、当該研究領域における本研究の位置付けについての議論は不十分であった。また、論文形態や書式について、分野の一般的な形式や体裁からの乖離が見られた。一方、論文題目も含め改訂された最終稿では、これらの点が大幅に改善され、質的および量的に学位授与の基準を十分に満たす内容であることが認められた。また、口頭試問により、論文内容が申請者自身の着想と研究実施により達成された研究成果であると判断された。本学位論文は、低分子治療薬開発において、標的分子結合時の化合物構造の剛直化と複合体構造情報に基づいた置換基導入というStructure-based drug designの戦略を、2種類の標的分子に対して適用した研究成果をまとめたものであり、今後の創薬研究分野のさらなる進展に資するものである。以上から、審査結果を合とする。