

論文内容の要旨

申請者氏名 加藤 雅智

ステロイドは、現在でもなお最も強力な抗炎症薬のひとつとして種々疾患に使用されているが、長期間の使用により重篤な副作用（骨粗しょう症、糖尿病誘発、成長障害など）を示す。そのため、眼科領域においては、全身の副作用を和らげる目的で局所投与されることが多い。しかし、局所投与とはいえ慢性的に使用するとステロイド緑内障（眼圧上昇）や白内障を発症する。特に眼圧上昇は失明に至る可能性がある重篤な副作用であり、大きな問題となっている。この眼圧上昇作用と主薬効を乖離できる化合物を見出すことができれば、種々眼疾患に対して有用な治療薬となる可能性が高く、本研究ではそのようなカテゴリー化合物の検証研究と新規化合物の探索研究がなされた。

ステロイドはグルココルチコイドレセプター（GR）を介して様々なタンパク質の転写調節作用を発現する。これまでの報告から、抗炎症作用は主に転写抑制作用（transrepression）に起因し、眼圧上昇などの副作用は主に転写活性化作用（transactivation）に起因すると考えられている。最近になって、ステロイド骨格を有さず、この2つの作用が乖離しているGRアゴニスト（selective glucocorticoid receptor agonist (SEGRA)）が報告された。そこで本研究では、このSEGRA（ZK209614）を用いて、将来的に化合物をスクリーニングするためのin vitro 評価系（GR結合活性、transrepression 活性およびtransactivation 活性）の構築と眼科疾患モデルでのin vivo 評価（ターゲットバリデーション）を実施した。その結果、in vitro 評価系にてZK209614は従来のステロイドであるデキサメタゾンと同程度のGR結合活性を示し、transrepression に選択的な特性を示した。引き続き実施したin vivo 動物モデルにおいてもZK209614は眼局所にて薬効（ラット・カラゲニン惹起結膜炎モデル、ラット・アレルギー性結膜炎モデル）を示し、副作用（ネコ・眼圧への影響）は認められなかった。

引き続き上述の評価系を用いて、新規SEGRA化合物のスクリーニングを実施した。ZK209614ならびに別の骨格を持つSEGRA化合物と報告されているAL-438を参考に構造を展開し、様々な位置に多種の置換基を導入して1500化合物以上の誘導体を合成した。これら合成した化合物をin vitro 評価系の一次スクリーニング、in vivo 評価系の二次スクリーニングおよび三次スクリーニングを経て、点眼投与により十分な薬理効果を示し、眼圧への影響がほとんど認められないキノリン骨格をもつ化合物Xを見出した。

以上、本研究では、SEGRAというカテゴリーが眼科疾患で有望な創薬ターゲットであることを証明した。また、明らかに既存のステロイドと違うプロファイルを示す新規SEGRA化合物Xを見出し、本化合物が新たな治療薬となり得る可能性が示された。

論文審査結果の要旨

申請者氏名 加藤 雅智

ステロイドは非常に強力な幅広い抗炎症薬として知られている一方、副作用を伴うことが医療上の大きな課題となっている。現在、眼科領域において、数種類のステロイド化合物が点眼薬として存在しているが、すべてのステロイド性点眼液の長期投与により、副作用として眼圧が上昇することが報告されている。眼圧上昇が長期間持続すると視神経が傷害され、ステロイド性緑内障を発症し、一旦緑内障により視野が欠損すると、回復は難しく、非常に厄介な合併症のひとつである。そのような医療上の課題が存在する中、申請者は、ステロイドの作用メカニズムから副作用を乖離できる可能性のある選択的グルココルチコイド受容体アゴニスト (SEGRA) というカテゴリーに着目した。しかし、これまでに本カテゴリーの化合物が、眼疾患動物モデルにおいて明らかな薬効を示し、眼圧上昇を乖離できたとの報告は存在しない。そこで申請者は、代表化合物として ZK209614 を用いて *in vitro* での評価と眼科動物モデルでの薬効ならびに副作用の評価を実施し、眼局所投与での本カテゴリーの評価を企画した。また、引き続き新規のオリジナルな化合物の探索研究を試みた。

その結果、申請者は眼科関係の細胞を用いて独自に構築した評価系を含む *in vitro* 評価 (GR 結合活性、*transrepression* 活性および *transactivation* 活性) や *in vivo* 動物モデル評価において、ZK209614 が SEGRA としての特性を持ち、かつ本化合物が眼科疾患で有望な創薬ターゲットであることを証明した。この研究結果は、本化合物の点眼投与により、動物モデルにおいて眼圧上昇を示さず、治療効果のみを示すことを証明した初めての報告である。さらに、申請者は新規 SEGRA 化合物の探索研究を実施した。すなわち、申請者はリード化合物 (ZK209614 や AL-428 など) からの合成展開の方針を明確に示しながら、新たに合成された 1500 以上の化合物をスクリーニング (一次～三次) することにより、これまでに報告のない新規の化合物 X を見出した。

以上のように、本論文は、従来のステロイド点眼液で問題となっている副作用を乖離可能なカテゴリーが存在することを証明し、さらにそのカテゴリー内の新規の化合物を探索研究により見出したもので、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は、本論文が博士 (バイオサイエンス) の学位論文として価値あるものと認めた。