

論文内容の要旨

博士論文題目 ピロリジン骨格を有する新規 Dipeptidyl peptidase IV 阻害剤に関する研究

氏名 近藤 隆史

【背景】 摂食に伴い消化管より分泌される Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) は、血糖値依存的なインスリン分泌の促進、グルカゴン分泌の抑制、膵β細胞の保護などの作用を持つことが知られている。GLP-1 は分泌後、セリンプロテアーゼである Dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV)により速やかに分解され、その生理活性を失う。したがって、DPP-IV 阻害剤は内因性 GLP-1 の作用を増強させることにより食後高血糖を是正する新しいタイプの糖尿病治療薬として期待されている。長時間作用の持続する DPP-IV 阻害剤は、既存の薬剤では毎食前の服薬を必要としている糖尿病患者の生活の質を改善する可能性がある。

【目的】 本研究は患者の生活の質の改善につながる、長時間作用の持続する DPP-IV 阻害剤の創製を目指した。DPP-IV 阻害剤の持つ課題である分子内環化反応に対する安定化と作用持続性について、構造との相関を分子レベルで考察し、これらの課題を克服する事を目的とした。

【結果】 基質に類似した構造を有する化合物（基質アナログ）のうち、強力な酵素阻害活性を有し、化学的に安定な 2-シアノピロリジン類を基本骨格として用いた。その中でもこれまであまり研究のされていないプロリル-2-シアノピロリジン骨格からリード化合物が創製できないか検討した。P2 位のピロリジン環の置換基および立体化学と作用持続性、安定性の相関を検討し、2 位のカルボニル基と *cis* 配置でフェニル基またはジメチルアミノカルボニル基を導入した化合物において、これらの課題を克服する可能性が示唆され、2 種の異なる骨格のリード化合物を見出すことができた。

リード化合物の一つである 4-フェニルピロリジン体はフェニル基に水酸化が起こり、さらにグルクロン酸抱合を受けた代謝物を生成し、持続性を発現することが示唆された。その情報を基に設計した代謝の中間体であるフェノール体は持続性を示すことがわかった。置換基の最適化によりフェノール体のうちグルクロン酸抱合を受けやすい化合物が持続性を示すことがわかった。また、フェニル基に置換基を導入し立体的に嵩高くすることにより、分子内環化反応に対する安定性が高まることがわかった。

もう一つのリード化合物である 4-ジメチルアミノカルボニルメチル体について、構造と作用持続性の相関を詳細に検討することにより、ピロリジン環の 4 位にジメチルアミノカルボニル基が直接結合した骨格において作用持続性が高まることがわかった。分子内環化反応は 5 位へ *cis* 配置でメチル基を導入することにより抑制できることがわかり、作用持続性と安定性を大幅に高めることができた。本化合物のジメチルアミノカルボニル基は酵素の活性中心近傍のアミノ酸と水素結合が可能であり、酵素と安定な複合体を形成し作用持続性を発現したと推察した。

(論文審査結果の要旨)

Dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) 阻害剤は安全、かつ有効な糖尿病治療薬として期待されている。また、長時間作用の持続するDPP-IV阻害剤は、既存の薬剤では毎食前の服薬を必要としている糖尿病患者の生活の質を改善する可能性があり、現在までに様々な研究が行われてきた。しかし、これまでに見出されていたDPP-IV阻害剤には、分子内環化反応による不安定性、短い作用持続性などの問題点があった。

本論文ではこれまでにあまり研究のされていなかったプロリル-2-シアノピロリジン骨格を有するDPP-IV阻害剤について創薬研究を行い、分子内環化反応に対する安定化と作用持続性について構造との相関を分子レベルで理解し、得られた情報を基に新たな阻害剤を設計することにより研究を進め、以下に示す結果を得た。

1. リード化合物の創製

ピロリジン環の4位の置換基および立体化学と作用持続性、安定性の相関を検討し、2位のカルボニル基と*cis*配置でフェニル基またはジメチルアミノカルボニルメチル基を導入した化合物において作用持続性および安定性の向上という課題を克服する可能性があることがわかった。

2. 4-フェニルピロリジンの最適化

持続性を示した4-フェニルピロリジン体はフェニル基に水酸化が起こり、さらにグルクロン酸抱合を受けることがわかり、その情報を基に設計した代謝の中間体であるフェノール体は持続性を示すことがわかった。置換基の最適化によりフェノール体のうちグルクロン酸抱合を受けやすい化合物が持続性を示すことがわかった。また、フェニル基に置換基を導入し立体的に嵩高くすることにより、分子内環化反応に対する安定性が高まることがわかった。

3. 4位アミド誘導体の最適化

構造と作用持続性の相関を詳細に検討することにより、ピロリジン環の4位にジメチルアミノカルボニル基が直接結合した骨格において作用持続性が高まることがわかった。分子内環化反応は5位へ*cis*配置でメチル基を導入することにより抑制できることがわかり、作用持続性と安定性を大幅に高めることができた。本化合物のX線結晶構造解析より得られた三次元構造を、文献報告されているDPP-IVの蛋白質X線結晶構造に重ね合わせることで、ジメチルアミノカルボニル基は酵素の活性中心近傍のアミノ酸と水素結合が可能であり、酵素と安定な複合体を形成し作用持続性を発現したと推察した。

以上のように本論文ではプロリル-2-シアノピロリジン骨格のDPP-IV阻害剤について、分子内環化反応に対する安定性と作用持続性について、構造との相関を検討し、安定かつ持続性のある阻害剤の研究を行った。これらは、創薬科学的、学術的研究として高く評価でき、物質科学の発展に貢献していると認められる。よって、審査委員一同は本論文が博士(理学)の学位論文として価値あるものと認めた。