

論文内容の要旨

博士論文題目

ビスクロアミン骨格を有する新規 GPR119 アゴニストの創製研究

氏名 坂入 将夫

【背景】肥満症は糖尿病発症要因の一つであり、インスリン抵抗性や膵β細胞の機能減弱を引き起こすことが知られている。GLP-1 作動薬や DPP4 阻害剤は、いずれも GLP-1 に関連する薬剤であり、血糖依存的なインスリン分泌により血糖を制御し、DPP4 阻害剤は体重増加作用がほとんどなく、GLP-1 作動薬では体重減少作用が報告されている。GLP-1 分泌に関連するレセプターである GPR119 は、ヒトや齧歯類において、小腸 L 細胞と膵β細胞に局在しており、GPR119 アゴニストはそれぞれ GLP-1 分泌とインスリン分泌の両方を促進することが報告されている。その為、血糖依存的な血糖コントロールだけでなく、体重減少作用もあると期待される有望な創薬ターゲットである。DPP4 阻害剤は直接的なインスリン分泌促進をしない為、強力な GPR119 アゴニストであれば DPP4 阻害剤よりも高い血糖降下作用を持つことが期待される。

【目的】本研究では、体重増加作用がなく、DPP4 阻害剤と同等以上の血糖降下作用を示す新規 GPR119 アゴニストの探索を行った。

【結果】新規な GPR119 アゴニストを獲得するため、自社化合物ライブラリーのヒト GPR119 発現細胞を用いた HTS を行い、ヒット化合物を見出すことができた。初期 SAR 研究の結果、ビスクロアミンのアミノ基が活性発現に重要な働きをすることが明らかとなり、種々検討の結果、ヒット化合物から 50 倍の活性向上した化合物を得ることができた。この化合物は正常マウスを用いた糖負荷試験(oGTT)において用量依存的な血糖上昇抑制作用を示したため、これをリード化合物として更なる最適化を開始した。

リード化合物のプロファイリングを行った結果、リード化合物やその周辺化合物には心毒性の原因となる hERG チャンネルの阻害作用(hERG 阻害)が強いものがあることが判明し、安全域の確保が求められた。hERG 阻害作用の SAR 研究は多く行われており、阻害作用の回避に有効な方法論が知られている。その中で、化合物の塩基性の調整がこの化合物群に適していると予測し、リード最適化を開始した。その結果、ヘテロビスクロ環に変換することにより塩基性を調整でき、hERG 阻害作用が改善された。活性の向上した化合物も見出したが、このシリーズの化合物はいずれも oGTT で効果を示さなかった。それまでの知見を基に再度リード最適化を行い、化合物の置換基修飾により、hERG 阻害作用を低く維持しながら、活性が向上した化合物を見出した。この化合物は2種類の糖負荷試験において DPP4 阻害剤と同等以上の抗糖尿病作用を示し、且つ体重増加抑制作用に繋がると考えられる胃排出抑制作用や摂食抑制作用も示しており、GPR119 アゴニストとして有望な開発候補化合物を創製することができた。

(論文審査結果の要旨)

糖尿病の発症要因の一つに肥満が知られている。糖尿病治療薬には体重増加作用が知られているものもあったが、近年上市された GLP-1 受容体作動薬や DPP4 阻害剤のような GLP-1 関連薬剤は血糖依存的なインスリン分泌により体重増加がなく血糖をコントロールすることができる。GPR119 は小腸 L 細胞に強発現しており GLP-1 の分泌に関与するとともに、膵β細胞にも発現しており、インスリンの分泌に関与していることが知られている。その活性化は GLP-1 及びインスリンの両方の分泌を促進することから、有望な糖尿病治療薬のターゲットの一つと考えられている。現在、いくつかの化合物の臨床開発が進められており、ヒトでの有効性も確認され始めている。本論文では、強力な GPR119 アゴニストであれば GLP-1 分泌促進作用に加え、直接的なインスリン分泌を促すため、体重増加作用の懸念がなく、DPP4 阻害剤よりも高い血糖降下作用を示す可能性があると考え、探索研究を進め、以下に示す結果を得ている。

1. 化合物ライブラリを用いた HTS を行うことにより、ピシクロ環と鎖状リンカー構造を有する新規な GPR119 アゴニストを見出すことに成功し、化合物を A 環、リンカー、B 環に分けそれぞれの構造活性相関研究を行い、経口投与で複数の糖負荷試験 (oGTT, scGTT) において有意な薬効を示すリード化合物を見出した。
2. リード化合物のプロファイリングにより、心毒性に繋がると知られる hERG チャネルの阻害作用をこの化合物が併せ持つことが明らかとなり、その安全域の確保が求められた。ピシクロアミンの塩基性が hERG チャネル阻害に対し重要な役割をしていると考え、アミンの塩基性の調整の検討を開始した。A 環をヘテロピシクロ環に変換することによりアミンの塩基性を調整し、hERG チャネル阻害作用を軽減しながら、GPR119 アゴニスト活性を向上させることができた。しかし、ヘテロピシクロアミンを有する化合物は、*in vitro* と *in vivo* での薬効に乖離があった。
3. 再度リード化合物の最適化を行い、リンカーのフッ素原子による構造修飾の結果、活性が向上することが判明した。高活性を示した化合物の薬効評価を行い、oGTT、scGTT において有意な薬効を示し、DPP4 阻害剤との比較でも同等以上の薬効を示す化合物を見出した。さらにこの化合物には胃排出抑制及び摂餌抑制作用も確認でき、体重増加抑制作用を持つ可能性を示すことができている。

以上のように、本論文では、抗糖尿病作用が期待できる新規 GPR119 アゴニストとしてピシクロアミンと鎖状リンカーを持つ化合物を見出し、SAR 研究により抗糖尿病作用と体重増加抑制作用を併せ持つ GPR119 アゴニストを創出した。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があるものと認めた。