HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	望ましい薬物動態を有する新規RORγt阻害薬の創製研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	中島, 良太
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第14668号
Issue Date	2021-09-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/83353
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Ryota_Nakajima_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士（薬科学）　　氏　名　　中島　良太

	主　査	教　授	周東　智
審査担当者	副　査	教　授	市川　聡
	副　査	講　師	薬師寺文華
	副　査	講　師	渡邉　瑞貴

学 位 論 文 題 名

望ましい薬物動態を有する新規 RORγt 阻害薬の創製研究

博士学位論文審査等の結果について（報告）

レチノイド関連オーファン受容体γ（RORγ)のアイソフォームである RORγt は、Th17 細胞を活性化するマスターレギュレーターである。Th17 細胞は IL-17 をはじめとして種々の炎症性サイトカインを放出することから、自己組織に対する免疫応答を引き起こす自己免疫疾患の原因となる。こうした背景から、これらサイトカインをターゲットとした抗体医薬が開発され、抗 IL-17 抗体や抗 IL-17 受容体抗体が、乾癬、関節リウマチに対する治療薬として臨床応用されているものの、抗体医薬品は高価かつ侵襲性の高い。このような状況に鑑み、中島良太は、以下に述べるように、自己免疫疾患における新たな治療選択肢となる可能性のある、IL-17 を効率的に抑制する経口の低分子 RORγt 阻害薬の創出研究に取り組んだ。

RORγt 阻害薬開発においては、ドラッグライクな化合物特性と標的である RORγt タンパク質への高い親和性を両立するのが難しいターゲットとして知られている。起点となるリガンドとして、他の RORγt アンタゴニストと比べて分子量が 453 と比較的小さく疎水性の計算指標である $cLogD_{7.4}$ も 3.78 と低いことに加えて、希少なベンジルピペラジン構造を有する GlaxoSmithKline 社より報告された化合物 **1a** を選択した。プロファイリングの結果、RORγt アンタゴニスト活性は十分であるが、代謝安定性が悪いことから、活性と代謝安定性のバランスが課題であると定めた。また、化合物設計の参考とするために RORγt タンパク質との X 線共結晶構造取得を検討し、化合物 **1a** の誘導体である **1b** で RORγt タンパク質との X 線共結晶構造を解析することに成功した。そこで他のリガンドの X 線共結晶構造データと比較考察した結果、カルボン酸構造を有する日本たばこ社の RORγt アンタゴニストを融合させることで化合物 **1b** にカルボン酸構造を導入し、疎水性を軽減できると考え、検討を開始した。

種々の化合物を設計・合成し in vitro 評価を行った結果、化合物 **1a** に比べ代謝安定性が向上した化合物 **4a** を見出した。化合物 **4a** は無細胞評価系では顕著な RORγt 結合活性を有するものの(IC_{50} = 44 nM)、ルシフェラーゼ発現を指標とする細胞評価系での RORγt アンタゴニスト活性は弱かった(IC_{50} = 120 nM)。膜透過性に問題があると考え、化合物展開を実施した結果、アミド NH 構造のオルト位にクロロ基を導入することで、細胞評価での RORγt アンタゴニスト活性が向上した(IC_{50} = 31 nM)化合物 **9a** を取得した。しかし、化合物 **9a** は Caco2 評価において膜透過性の改善（Efflux ratio = 2.6）が見られたものの、マウス薬物動態試験における、非結合型薬物濃度に基づくクリアランスが十分ではなかった（CLu = 72 L/hr/kg）ので、さらなる研究展開を断念した。

一方、化合物 **1b** と RORγt タンパク質との X 線共結晶構造を再度検討したところ、化合物 **1b** のフルオロベンゼン環のフッ素原子は RORγt タンパク質の Ser404 と水素結合し、さらにフルオロベンゼン部位の 4 位および 5 位近傍には、わずかなスペースが存在することを確認した。この知見に基づき化合物設計を行い合成・評価を実施した結果、RORγt アンタゴニスト活性を維持しつつ、疎水性を低減し代謝安定性が向上したトリアゾロピリジン誘導体 **27a** を見出した。さらに、化合物 **27a** の易代謝部位として同定したシクロペンチル環部の構造最適化を行った結果、RORγt アンタゴニスト活性(RO IC_{50} = 51 nM)を維持しつつ、さらに代謝安定化した化合物 **29a** を見出した。

化合物 **29a** は、主要な in vitro 薬物動態指標である代謝安定性・タンパク結合率・膜透過性・溶解性のいずれも良好であり、またマウス薬物動態試験において、バイオアベイラビリティ・血中濃度曲線下面積・クリアランス/非結合型薬物濃度に基づくクリアランス・半減期のいずれも優れていた。そこで、高次評価として、ヒト全血およびモデルマウスによる IL-17 産生抑制作用を評価した結果、ヒト全血評価において、化合物 **29a** は濃度依存的に IL-17 産生を抑制することが示された（IC_{50} = 130 nM）。また、IL-18/23 投与により IL-17 産生を誘発したモデルマウスにおいて、化合物 **29a** の経口投与による用量依存的な IL-17 産生の有意な抑制作用が確認された。以上より、化合物 **29a** は新規 RORγt アンタゴニストとして低分子 IL-17 産生抑制薬への展開が期待される。

以上述べた成果は、生命科学の発展に大いに寄与する学術的価値が高い研究業績であり、北海道大学博士（生命科学）の学位を授与するに十分値するとの結論に至った。