

報告番号	乙 創 第 13 号	氏名	加藤 輝和
学位論文題目	Discovery of Novel Piperidinyl/piperazinyl-benzothiazole Derivatives as Potent and Selective PPAR $\delta$ Agonists (ピペリジン/ピペラジンベンゾチアゾール骨格を有する新規 PPAR $\delta$ アゴニストの創製研究)		
内容要旨	<p>Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) は核内受容体スーパーファミリーに属するリガンド活性化転写因子であり、脂質や糖のホメオスタシスに関与する遺伝子の発現を制御している。PPAR<math>\alpha</math>、PPAR<math>\gamma</math>、PPAR<math>\delta</math> の 3 つのサブタイプが同定されており、PPAR<math>\alpha</math> と PPAR<math>\gamma</math> のアゴニストはそれぞれ高脂血症と糖尿病の治療剤である一方で PPAR<math>\delta</math> アゴニストは未だ臨床治療に用いられていない。PPAR<math>\delta</math> は骨格筋や脂肪組織を含む多くの組織で発現しており、そのアゴニストは HDL-C 上昇や抗炎症作用を示すことが報告されているため PPAR<math>\delta</math> 選択的アゴニストは動脈硬化を含む循環器疾患の新たな治療薬として期待される。</p> <p>PPAR<math>\delta</math> と既知リガンドとの X 線結晶構造からアゴニスト活性に必須の相互作用部位を推定し、市販化合物ライブラリーを基にしたバーチャルスクリーニングによりヒット化合物 <b>2_1</b> を見出した。リンカーおよび <b>right part</b> 構造を探索し、EC<sub>50</sub> 値で十 nM レベルの PPAR<math>\delta</math> アゴニスト活性を示すリード化合物 <b>2_8</b> に導いた。各 PPAR サブタイプの X 線結晶構造とのドッキングシミュレーションから、<b>center part</b> の 6 員環近傍に存在する疎水性ポケットの差異に着目し構造活性相関研究を実施した。ethylene-oxy linker タイプではピペラジン環の 2 位に (<i>S</i>)-Et 基を付与した <b>3_11</b> が、また、methylene linker タイプでは 3 位に (<i>S</i>)-<i>i</i>Pr 基を導入した <b>3_19</b> が hPPAR<math>\delta</math> に対する EC<sub>50</sub> 値を数 nM に向上し、100 倍以上のサブタイプ選択性を示した。リンカーの異なる 2 つのケモタイプ間で最適な置換位置が異なる理由はドッキングシミュレーションにより考察した。一方で <b>center part</b> のピペリジン環の 4 位置置換基については環状アルキル基が良好な活性および選択性向上を示した。しかしながら、高い疎水性に起因する課題を有していたことから、疎水性低下を目的として側鎖に窒素原子を導入し、ADME パラメータを改善したピロリジン置換体 <b>4_15</b> を見出した。最後に、hERG 阻害回避を目的に <b>left part</b> のベンゾチアゾール環に窒素を導入し、化合物 <b>4_20</b> を創出した。</p> <p>化合物 <b>3_11</b>、<b>3_19</b>、<b>4_20</b> は既知リガンド GW501516 を上回る hPPAR<math>\delta</math> アゴニスト活性 (EC<sub>50</sub> = 3.6 nM, 4.1 nM, 3.6 nM) と高いサブタイプ選択性を示し、疾患モデルマウスを用いた評価系にて血清 HDL-C 値の上昇作用を示した。加えて、<b>4_20</b> は炎症マーカーである血清 MCP-1 値を優位に低下し、マウス大動脈におけるアテローム性動脈硬化の進行を 50-60%抑制した。本研究は動脈硬化を伴う循環器疾患の治療薬開発に関して有意義な知見を与えるものである。</p>		