




論文審査の結果の要旨

報告番号	乙創 第 13 号	氏名	加藤 輝和
審査委員	主 査	佐野 茂樹	
	副 査	大高 章	
	副 査	山田 健一	

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)

審査結果の要旨

加藤輝和氏はアテローム性動脈硬化症の治療薬の創製を目的に、核内受容体PPAR $\delta$ に対する新規作動薬創出に向けた構造活性相関研究に取り組んだ。まず、PPAR $\delta$ 受容体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を得た。コンホメーションの固定とエステル結合の置換を目的にヒット化合物のright partにベンゼン環を導入し、また、ベンゼン環上の置換基最適化によりPPAR $\delta$ に対するアゴニスト活性上昇率を10倍に向上したリード化合物へと導いた。各PPAR受容体サブタイプとリード化合物とのドッキングイメージの比較から、加藤氏は中央の六員環部位に嵩高い疎水性側鎖を付与することによりPPAR $\delta$ 活性およびサブタイプ選択性の両方の向上を図る戦略を立てた。本方針に従い側鎖導入パターンの異なる3つのScaffoldについてSAR研究を実施し、各々から先行品と同等以上のPPAR $\delta$ アゴニスト活性およびサブタイプ選択性を有する新規化合物を見出した。これらの化合物はin vivoにおいても血清HDL-C値を明確に上昇させ、PPAR $\delta$ アゴニストの薬効発現コンセプトを実証した。加えて、4,4-二置換ピペリジン構造を有する開発候補化合物は、in vivoで炎症マーカーであるMCP-1の血清中濃度の低下作用も示し、18週投与後のマウス大動脈における病変部位を56%抑制したことから、病理学的にもPPAR $\delta$ アゴニストが動脈硬化の治療薬になりうることを明らかにした。

以上の研究成果は、博士学位を授与するに値するものと判定された。