

# 博士論文審査結果の要旨

学位申請者 古 徳 将 之

主論文 1 編

Discovery of second generation ROR $\gamma$  inhibitors composed of an azole scaffold.  
Journal of Medicinal Chemistry 62(5);2837-2842,2019

## 審 査 結 果 の 要 旨

Th17 細胞は、乾癬・IBD・関節リウマチなど各種自己免疫疾患の発症・増悪へ関与することが知られている。核内受容体である ROR $\gamma$  (retinoic acid receptor-related orphan receptor gamma)は、Th17 細胞の分化・活性化のマスターレギュレーターとして機能することが明らかとなり、この働きを阻害する ROR $\gamma$  阻害剤が新しいメカニズムの自己免疫疾患治療薬につながると考えられた。申請者のグループが以前に見出した第一世代の ROR $\gamma$  阻害剤は、ヒト ROR $\gamma$  ルシフェラーゼ (LUC) レポーターアッセイにおいて  $10^{-8}$ M オーダーの活性を示した。一方、生体内では ED<sub>50</sub> 値が 30 mg/kg と満足のいくものではなかった。そこで申請者は、①薬物動態プロファイルの改善(ミクロソーム代謝安定性を指標)、②細胞系における活性の更なる向上に焦点を当てた構造最適化研究を実施することとした。

ROR $\gamma$  のリガンド結合ポケットは疎水性が高いため、ポケット外側に向けて極性置換基を導入することで代謝安定性の改善を目指した。第一世代の阻害剤と ROR $\gamma$  との複合体 X 線共結晶構造解析により、極性置換基の導入位置としてプロパノイル部位が適していると考えられ、ドッキングスタディーでもその予想が支持された。様々な極性置換基を検討した結果、アルキルアミン、アルカン酸の導入により代謝安定性の向上が確認された。しかし、これらの化合物では活性の低下または消失が認められた。この原因として化合物全体の脂溶性低下が考えられた。実際に、化合物の脂溶性の指標である Log D 値が 3.3 を下回ると活性が消失することが確認された。そこで、骨格部位をトリアゾールからより脂溶性の高いイソオキサゾールへ変換し、分子全体の脂溶性バランスを調整した。イソオキサゾール骨格の化合物では、LUC アッセイにおける活性と代謝安定性の両立が達成できた。活性及び代謝安定性のさらなる向上を目的として、分子のその他の部位についても構造変換を行った。構造を最適化することで、LUC アッセイにおいて  $10^{-9}$ M オーダーの活性を達成した。

代表化合物を用いて CD3 誘導マウス PD モデルに対して *in vivo* 薬理評価を実施した。ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質、完全フロイントアジュバント、百日咳毒素でマウスに 5 日間感作を行なった。化合物を経口投与し、抗 CD3 抗体による再刺激の 2 時間後に血中 IL-17 濃度を測定した。経口投与 8 時間後における ED<sub>50</sub> 値は 3 mg/kg と算出され、第一世代の阻害剤に比べて約 10 倍の改善が見られた。さらに、IL-23 誘発マウス皮膚炎モデルにおける効果を評価した。マウス IL-23 を左耳に皮内注射したマウスに対して、化合物を 1 日 1 回経口投与して耳の厚さを測定したところ、化合物投与群で有意な耳の腫れの減少が認められた。化合物の結合構造を X 線共結晶解析で確認したところ、代謝安定性向上に寄与したカルボン酸部位は予想通りポケットの外側に向いていた。化合物は他の核内受容体に対する高い選択性を示し、時間依存的な CYP 阻害も認められなかった。

以上のことから、本研究で開発した化合物は第一世代の ROR $\gamma$  阻害剤よりも優れた薬剤プロファイルを持ち、有望な開発候補品となることが示され点で、医学上価値ある研究と認める。

令和 3 年 5 月 20 日

審査委員 教授 加 藤 則 人 ㊞

審査委員 教授 小 野 勝 彦 ㊞

審査委員 教授 奥 田 司 ㊞