

学位論文の審査結果の要旨

脂質代謝異常症は、動脈硬化の危険因子であり、脳卒中や心臓疾患等重篤な疾病を引き起こす。甲状腺ホルモンには血中脂質低下作用があることが知られており、甲状腺ホルモン誘導体を脂質代謝異常の治療に応用する試みがなされてきた。しかし、甲状腺ホルモンには全身へのホルモン様作用があり、脂質低下作用のみを引き出すことが望まれる。このような背景で、本研究は心臓や視床下部/下垂体/甲状腺(HPT)軸に影響を与えない新規な脂質異常症治療薬の開発を目的として行われた。特に甲状腺ホルモン受容体(TR) β 選択的かつ肝臓特異的に作用する化合物の探索が重点的に行われた。申請者はこの研究の過程で、甲状腺ホルモン受容体 β と親和性が強く肝選択的な化合物 SKL-12846 と SKL-13784 を見出した。これらの化合物は心臓や HPT 軸に影響を与えず、血漿中のコレステロールを低下させることを明らかにした。また、この化合物は肝臓に比べて心臓や脳の薬物濃度が極めて低いことが明らかにされた。上記の研究論文に関して、プレゼンテーションと質疑応答が行われた。申請者は質問には適切に回答し、審査員は英語力も確認した。また、上記の研究成果は、英文の学術誌に 3 報、関係論文は 5 報発表されており、学位を授与するに相応しいと判断された。

公表主要論文名

1. Takahashi N, Maeda K, Asano Y, Watanabe N. Synthesis and pharmacological characterization of 1-benzyl-4-aminoindole-based thyroid hormone receptor β agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 22(1), 488-498 (2014).
2. Takahashi N, Asano Y, Maeda K, Watanabe N. *In vivo* evaluation of 1-benzyl-4-aminoindole-based thyroid hormone receptor β agonists: importance of liver selectivity in drug discovery. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 37(7), 1103-1108 (2014).
3. Takahashi N, Izuchi T. Characterization of liver-specific distribution of a novel 1-benzyl-4-aminoindole-based thyroid hormone receptor β agonist, SKL-13784: comparison with GC-1. *Xenobiotica* 15, 1-9 (2015).