

氏名	高橋直希
学位の種類	博士(農学)
学位記番号	乙第18号
学位授与の日付	平成28年3月20日
学位授与の要件	信州大学学位規程第5条第2項該当
学位論文題目	新規肝選択的甲状腺ホルモン受容体 β 作動薬に関する研究：1-ベンジルインドール誘導体による脂質代謝異常の改善効果
論文審査委員	主査 教授 真壁 秀文 教授 藤田 智之 教授 藤井 博 准教授 下里 剛士 准教授 今野 博行 (山形大学)

論文内容の要旨

脂質異常症は動脈硬化発症の危険因子であり、脳卒中や心筋梗塞など命に係わる重篤な病気を引き起こす。甲状腺ホルモン (TH) には脂質低下作用があり、古くから TH 誘導体を脂質異常症の治療に応用することが検討されてきた。しかし、TH には心臓、筋肉、骨など全身へのホルモン様作用もあり、臨床応用するには脂質低下作用のみを引き出す必要がある。近年、TH 受容体 (TR) の分子機構が解明され、TR β が肝臓の脂質代謝に関与していることが明らかとなった。そのため肝選択的 TR β 作動薬の開発が盛んに行われてきたが、未だ実用化には至っていない。その問題点は甲状腺刺激ホルモン (TSH) 分泌抑制作用である。

本研究では TSH 分泌に影響しない TR 作動薬を目指して、TR β 選択的かつ肝特異的な化合物の探索を行った。

初めに先行開発された GC-1 の構造に着目し、インナーリングに見たてた 2-メチルインドールの 1 位にアウターリングを結合させれば、大きな平面構造である 2-メチルインドールがアウターリングとの回転障害を生じ、活性型コンフォメーションを保持できるフレームワークになるという作業仮説を立て、2-メチルインドール誘導体合成研究を行った。2-メチルインドール誘導体は TR β に対する選択性が高く、最も高いもので 19 倍の選択性を示した。さらに、活性と選択性向上のためにインナーリングのカルボン酸側鎖を中心に最適化を行った。その結果、TR β アゴニスト作用が強く、選択性が 20 倍以上の 1-ベンジル-4-アミノインドール骨格を有する SKL-12846 と SKL-13784 を見出した。SKL 化合物はコレステロール負荷ラットにおいて心臓や TSH に影響を与えず、血中コレステロールを有意に低下させた。SKL 化合物が TSH に影響を与えないことは、これまでの TR 作動薬とは明らかに違う点である。そこで、SKL 化合物の薬理学的特性を明確にするために SKL 化合物と GC-1 の薬物動態を検討した。その結果、SKL 化合物は GC-1 より肝集積性が高く、心臓や脳中濃度が極めて低かった。特に GC-1 との大きな違いは肝臓/脳中濃度比 (L/B) であった。SKL 化合物が有効用量で TSH に影響を与えないのは、高い肝集積性と極めて大きな L/B によることが明らかとなった。また、SKL-13784 はフルクトース負荷ラットにおいて血中トリグリセリド (TG) とグルコースを有意に低下させた。また、連投によるエスケープ現象は認められず、SKL-13784 は HPT 軸に影響を与えないことが示された。しかしながら、SKL-13784 は低用量から血中 T4 に影響を与え、肝集積性が高い TR β 作動薬でも T4 への影響を回避することは出来なかった。

さらに、SKL-13784 の肝特異的移行性メカニズムについて検討を行った。その結果、SKL-13784 はトランスポーター (TP) を介して肝臓に取込まれることが明らかとなった。SKL-13784 は GC-1 に比べ TP に認識されやすく、膜透過性が極めて低いために肝臓以外

の組織への分布が抑えられている。さらに、SKL-13784 は腸肝循環することで肝集積性を高めていることが明らかとなった。以上のように、標的組織である肝臓への SKL-13784 の分布特性は優れており、GC-1 に比べて効率的かつ極めて選択的であることが示された。また、SKL-13784 の優れた肝臓への分布特性は、SKL-13784 の比較的酸性度の強いカルボン酸と低い脂溶性が寄与していると考えられた。TP を介して肝臓に取込ませ、全身への分布を抑えるには、化合物のカルボキシル基の酸性度または親水性、もしくは両方のチューニングが重要であることが明らかとなった。

本研究では高い安全性を確保した TR 作動薬を目指して、TR β 選択性が 20 倍以上の肝集積性の高い化合物を得ることができた。SKL 化合物は動物モデルにおいて心臓や HPT 軸への影響を回避し、コレステロールと TG を強力に低下させた。

本研究は TR β 選択性と肝集積性を高めることが、TR 作動薬の有効性と安全性に有用であることを示した。また、SKL 化合物の肝特異的移行性メカニズム解析により得られた知見は、肝特異的な化合物デザインの可能性を示しており、本研究の成果は脂質異常症治療薬として臨床応用可能な TR 作動薬の創薬研究の発展につながるものと期待している。