

京都大学	博士 (工 学)	氏名	小林 尚武
論文題目	The discovery of orally effective thyrotropin-releasing hormone (TRH) mimetic: Rovatirelin Hydrate (経口投与可能な甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導体: ロバチレリン水和物の創製)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>本論文は、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH) が発見されてから最近まで報告された研究について、創薬という視点からの総説と、新規な経口投与で高い薬効を示す甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH) 誘導体であるロバチレリン水和物を見出すまでの構造活性相関 (SAR) 研究の結果をまとめたものであって、4 章からなっている。</p> <p>第 1 章は、これまでの TRH 研究から、神経作用やホルモン作用などの生理作用やその作用発現に至るメカニズムと G タンパク共役型である TRH 受容体サブタイプ 1 およびサブタイプ 2 との関わりについて述べたものである。また、TRH の C-末端側を切断するピログルタミルアミノペプチダーゼや N-末端の一級アミドを切断するプロリンエンドペプチダーゼなどの特異的分解酵素の存在とその分解経路について述べている。更に、上記の生理作用を利用した、アルツハイマー型認知症やパーキンソン病に代表される神経変性疾患や、うつ病に代表される精神疾患など、TRH 誘導体によって治療適用可能な疾患について概説している。他にも、創薬の観点から TRH を用いた神経変性疾患・精神疾患の治療に向けた今後の研究を展望している。現在、TRH の神経作用を強化した TRH 誘導体が医薬品として臨床試験に進んでいるが、水溶性トリペプチドである TRH を医薬品として開発する際の問題点 (親水性が高いため経口吸収性、脳移行性共に極めて低いこと、また特異的分解酵素によって速やかに分解されるため生体内半減期が短いなど) について指摘し、その改善方法 (特に、経口投与で効果を示す薬を創製する際には、親油性を向上しつつ分解点をブロックするような化学修飾を加える事) を提示している。これまでに医薬品として開発されたり、特許や論文に記載された TRH 誘導体について、N-末端部分修飾体、C-末端部分修飾体、およびそれに挟まれた中間部分修飾体それぞれに分けてまとめている。N-末端部分修飾体として、タルチレリン、アザチレリン、オロチレリン、モンチレリン、DN-1417 および JTP2942 が、また、C-末端部分修飾体と複数部分修飾体として、RX77368、ポサチレリン、MK-771、ロバチレリンおよび JAK4D が知られている。更に、中間部分修飾体として、NP-647、CNS permeable prodrugs (CPP) などが報告されてきたが、これらの中から、臨床試験 (治験) に進んだ TRH 誘導体については進捗状況についてまとめている。複数の神経変性疾患を適用疾患として治験が進められたが、現状では脊髄小脳変性症の治療薬としてタルチレリンが上市されロバチレリンが製造承認申請の段階にあるのみである。これらの知見をもとに、今後の TRH と TRH 誘導体として、より低投与量で高い効果を示したり、脳内の患部特異的に移行する化合物が求められること、またそのために必要なプロドラッグ化を含む構造修飾や経鼻投与など投与経路の変更の有効性や可能性について指摘している。</p> <p>第 2 章は、TRH からロバチレリン水和物を見出すまでの SAR 研究について述べたものである。経口投与で高い効果を示す脊髄小脳変性症治療薬の創出を目指して、市販ソフトウェア ChemDraw にて算出可能な clog P を親油性の指標とし、同時にレセルピン前処置によって低体温となったマウスに対する体温上昇作用 (抗レセルピン作用) を薬効の指標をしながら SAR 研究を行なっている。まず、TRH のヒスチジン残基のイミダゾール環をチアゾール環に変換した化合物 (clog P: -2.1) が経口投与で薬効を示す事を</p>			

京都大学	博士 (工 学)	氏名	小林 尚武
<p>明らかにした。本化合物をリードとして N-末端部分、中間部分および C-末端部分に分けて SAR を展開し、これらの化合物群は C-末端側から N-末端側に向けて合成されている。SAR の結果、N-末端部分として (4<i>S</i>, 5<i>S</i>)-5-メチル-2-オキソオキサゾリジン-4-イルカルボン酸残基、中間部分として 3-チアゾール-4-イル-L-アラニン残基、C-末端部分として、それぞれプロリンアミド、チアゾリンアミド、(2<i>S</i>)-シアノピロリジンおよび (2<i>R</i>)-メチルピロリジンをもつ 4 化合物を臨床試験候補化合物として選抜している。4 化合物について、ラットにおける体内動態や疾患モデル動物での薬効を比較した結果、経口投与で半減期が長く ($t_{1/2}$: 22 分)、脳内での安定性が高い (3 時間後の残存率: 99% 以上) 事に加えて、運動失調モデル動物であるシトシンアラビノシド誘発小脳形成不全ラットに対して効果を示すロバチレリン水和物 ($clog P$: 0.64) を見出している。</p> <p>第 3 章は、第 2 章で見出したロバチレリンの立体異性体の SAR 研究について述べたものである。ロバチレリンには分子中に 4 つの不斉炭素が存在し、理論上 16 個の立体異性体が存在する。立体異性間の薬効を調べるために、全ての立体異性体を、中間体の結晶性を考慮して N-末端から合成している。16 個の異性体について、静脈内注射で抗レセルピン作用を調べた結果、ロバチレリンが最も高い効果を示す事や立体異性体間で作用に大きな差がある事を明らかにしている。具体的には、C-末端のメチル基は逆の立体でも高い作用を維持する一方で、N-末端のメチル基は逆の立体では作用が著しく低下する事を見出している。また、中間部分が逆の立体でも著しく効果が低下し、更にロバチレリンのエナンチオマーは全く効果を示さない事も実証された。</p> <p>第 4 章は、第 2 章でロバチレリンが創製されるまでに最も高い抗レセルピン作用を示した化合物をリードとして、更なる高活性化化合物を目指し N-末端部分と C-末端部分について SAR を展開している。その結果、N-末端部分にモルホリノカルボニルメチル基やアセトキシメチル基およびモルホリノメチル基のようなアルキル修飾体が高い効果を示した一方で、アセチル基やエトキシカルボニル基のようなアシル修飾体では効果が低下する事を見出した。また、TRH は TRH-Gly から生合成される事に着目し、C-末端部分にグリシンおよびそのエステルを結合した化合物について検討した結果、グリシンイソプロピルエステルを結合した化合物で高い薬効を示す事も確認した。この事実から、N-末端部分にアセトキシメチル基およびモルホリノメチル基を結合する事でプロドラッグ化の可能性のある事、C-末端部分にグリシンエステルを結合する事でテトラペプチド型でも薬効を示す事を明らかにした。</p> <p>このように、第 2 章から第 4 章における SAR 展開の結果から、ロバチレリン水和物を脊髄小脳変性症を対象疾患とした臨床開発化合物として選抜するに至り、本化合物は 2022 年 1 月現在、製造承認申請段階となっている。</p>			

氏名	小林 尚武
----	-------

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、経口投与で効果を示す神経変性疾患の一つである脊髄小脳変性症の治療薬創製を目指して、主に甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH) 誘導体の構造活性相関 (SAR) 研究した成果についてまとめたものであり、得られた主な成果は次の通りである。

1. TRH 分子中のヒスチジン残基の (3-チアゾール)-4-イル-L-アラニン残基に変換する事で、経口投与でレセルピン前処置によって低体温となったマウスに対する体温上昇作用 (抗レセルピン作用) を示す事を確認した。本化合物をリードとして、より高い薬効を示す化合物を求めて SAR を展開した。SAR 化合物は C-末端側から合成した。その結果、4つの臨床開発候補化合物を見出した。更に、4つの化合物の薬物動態を調べた結果、最も高い経口吸収性を示したロバチレリンを臨床開発化合物として選抜するに至った。

2. ロバチレリンの立体異性体 16 個を全て N-末端側から合成し、SAR 研究を行なった。その結果、異性体間で大きく薬効が変動する事、特に、N-末端部分のメチル基や中間部分の立体配置が薬効に及ぼす影響が大きく、C-末端部分のメチル基の立体配置の影響は小さい事を実証した。また、その中でロバチレリンが最も高い薬効を示す事を実証した。一方で、ロバチレリンのエナンチオマーは薬効が消失する事も実証した。

3. 1. にて見出した 4つの化合物の中で、ロバチレリン以外にも経口吸収性を示す化合物を見出した。その化合物をリードとして N-末端、C-末端各部分について SAR を展開した。その結果、これまで報告例の少ない N-末端修飾体、C-末端修飾体それぞれから経口投与で薬効を示す化合物群を見出す事に成功した。特に、N-末端修飾体としてモルホリノ-4-カルボニルメチル基をもつ化合物や C-末端修飾体としてグリシンイソプロピルエステルを縮合したテトラペプチド体が高い薬効を示す事を実証した。

以上の研究結果から、脊髄小脳変性症を適用疾患として臨床第 3 相試験が終了し、承認申請段階にあるロバチレリン水和物を創製するに至った。

以上本論文は、詳細な構造活性相関 (SAR) 研究を基盤として新規な経口投与で高い薬効を示す甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH) 誘導体であるロバチレリン水和物開発に至る成果をまとめたものであり、学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士 (工学) の学位論文として価値あるものと認める。また、令和 3 年 2 月 7 日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第 14 条第 2 項に該当するものと判断し、公表に際しては、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。