

論文審査の結果の要旨

DPP-4 阻害作用に基づく経口2型糖尿病治療薬テネリグリプチンの創製

Discovery of Orally Active **DPP-4** Inhibitor Teneligliptin for Treatment of
Type 2 Diabetes

論文提出者 吉田 知弘 (Yoshida, Tomohiro)

2 型糖尿病の主要な治療薬であるインスリン分泌促進薬は、低血糖、体重増加、膵β細胞疲弊などのため嚴重な投薬管理が必要である。この状況のなか近年、血糖値上昇に応じてインスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制する消化管ホルモン **Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1)** に対する分解酵素 **Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4)** の阻害薬が注目を浴びてきた。DPP-4 阻害薬は、GLP-1 の分解を抑制し、活性型 **GLP-1** の作用増強と血糖値上昇を介するインスリン分泌を促進するため、空腹時低血糖を生じることなく投薬管理の容易な糖尿病治療薬になると期待されてきた。このような背景のもと、本研究では、糖尿病治療薬の新たな創薬ターゲット分子 **DPP-4** を選び、高活性で速効性かつ持続的な **DPP-4** 阻害薬を目指した創薬研究を展開し、以下の研究成果を得ている。

本研究はまず、**GLP-1** の N 末端アミノ酸と **DPP-4** の **S₁**、**S₂ subsite** と

の相互作用を想定し、当時開発中であった DPP-4 阻害薬 NVP-DPP728 の直鎖構造をプロリン環で固定化することで阻害活性の向上を、P32/98 のチアゾリジン構造を参考にしてプロリルチアゾリジン化合物で化学的安定性を確保し、これをリードとしてプロリン環の γ 位環状アミノ置換基の構造最適化を行っている。この中で、電子欠乏性の *N*-アリアル-および *N*-ヘテロアリアル基が置換したピペラジン誘導体において阻害活性が向上すること、ラット経口投与において、速効的かつ持続的な血中 DPP-4 阻害活性を示すことを見出している。

さらに、この *N*-ヘテロアリアルピペラジニル誘導体を単環系から縮合環系へ変換することで、その阻害作用が増強することを見出している。なかでも高い阻害活性のキノリン誘導体と DPP-4 の複合体 X 線結晶構造解析から様々な相互作用の存在を確認し、特にこの研究の基盤となるキノリン環と相互作用する新たな DPP-4 の部位 (S_2 extensive subsite) の存在を明らかにしている。

上記 DPP-4 の X 線構造解析を利用した分子モデリングで、 S_2 extensive subsite との強い相互作用が期待できるビアリアル型置換誘導体を選定し、その構造活性相関の解明ならびに *ex vivo* における血中 DPP-4 活性を評価している。このなかで速効かつ持続性で強力な DPP-4 阻害活性の 3-メチル-1-フェニルピラゾール誘導体を創製し、類似酵素 DPP-8、DPP-9 と比較し DPP-4 を特異的に阻害することを見出している。この化合物と DPP-4 との複合体 X 線結晶構造解析により、末端フェニル基と S_2 extensive subsite との効率的な相互作用が強い阻害活性発現に、類似酵素における S_2 extensive subsite の有無が酵素選択性にそれぞれ寄与していることを示唆している。

以上、本研究は、DPP-4 阻害剤の構造活性相関研究において、DPP-4 の

相互作用部位 S₂ extensive subsite の発見とその機能解明などの新知見を基に一連の創薬研究を展開し、1日1回投与の安全性の高い糖尿病治療薬テネリグリプチンの開発に寄与するところが大きく、博士（薬学）の学位に十分値する論文であると認める。

平成 25 年 8 月 27 日

主査 明治薬科大学 教授

川 崎 知 己

副査 明治薬科大学 教授

齋 藤 直 樹

副査 明治薬科大学 教授

古 源 寛