

## 論文内容の要旨

博士論文題目 スフィンゴシン-1-リン酸受容体(S1P2)拮抗剤に関する  
創薬研究

氏 名 久須美 健介

【背景】スフィンゴシン-1-リン酸 (Sphingosine-1-phosphate, S1P) は生体膜に由来し、我々の体内に豊富に存在する生理活性脂質である。S1P は生体内において、全身に分布する 5 種類の GPCR 型受容体 (S1P1~S1P5) を介して多様な生理現象を発現していることが知られている。各受容体は生体内でそれぞれ異なる部位に発現しており、それぞれが独立して別個の生理活性を司っていることから、各サブタイプ選択的なリガンドが創薬標的として注目を集めている。遺伝子ノックアウトマウスや、既知の S1P2 拮抗剤を用いた研究から、S1P2 拮抗剤は、各種の線維症、動脈硬化症、糖尿病、脳梗塞等に対する治療薬となる可能性が示唆されており、創薬標的として注目を集めている。一方で、S1P2 に対する低分子リガンドの報告は極めて少なく、ヒトに投与可能な化合物はこれまで報告例がない。

【目的】本研究は、ヒトに投与可能な低分子 S1P2 拮抗剤を見出すことを目的とした。ヒトにおいて標的検証に堪える化合物として、活性だけではなく、薬物動態や安全性にも指標を設定した。

【結果】保有するライブラリのスクリーニングにより見出したヒット化合物のプロファイリングを行った結果、本化合物には大きく分けて 4 つの課題があることが明らかとなった。すなわち、①S1P2 拮抗活性の種差、②薬物動態、③安全性 (細胞毒性)、④溶解性である。ヒット化合物からの構造変換を通じて、強力な S1P2 拮抗作用を有するビスフェニルエーテル構造を見出した。この発見で①をほぼ解決した。また、化合物にカルボン酸残基を導入する事で分子の脂溶性を大きく下げる事に成功した。化合物の細胞毒性と溶解度はその脂溶性と関連しており、結果としてこの変換で③と④が解決された。また、カルボン酸の酸性度を調節するためにフェニル酢酸構造を導入する事で経口吸収性が改善し、②を解決した。最終的に見いだされた化合物は 4 つの課題全てにおいて目標値を解決しており、ヒトに投与し機能検証するに値する化合物と考えられる。

|     |        |
|-----|--------|
| 氏 名 | 久須美 健介 |
|-----|--------|

(論文審査結果の要旨)

遺伝子ノックアウトマウスや既知の **S1P2** 拮抗剤を用いた研究から、**S1P2** 拮抗剤は、各種の線維症、動脈硬化症、糖尿病、脳梗塞等に対する治療薬となる可能性が示唆されており、創薬標的として注目を集めている。一方でヒトに投与可能な **S1P2** 拮抗剤はこれまで報告例がない。本論文では、ヒトに投与可能な低分子 **S1P2** 拮抗剤の創製を目的としている。すなわち、強力な **S1P2** 拮抗作用とともに良好な経口吸収性と安全性を示す化合物の創製を目的として研究を進め、以下に示す結果を得ている。

(1) ヒット化合物の取得と、周辺の構造活性相関の取得

保有する化合物ライブラリから見出したヒット化合物のプロファイリングを行い、化合物が有する 4 つの課題を見出した。同時に、分子の必要最小単位を確定し、構造変換の方針についても設定した。

(2) 3,5-ビスフェニルエーテル構造の発見

ヒット化合物の構造変換を行う中から、強力な **S1P2** 拮抗作用を示す 3,5-ビスフェニルエーテル構造を見出した。同時に、同構造内にカルボン酸残基を導入可能であることを見出した。これによって分子の脂溶性が大きく低下した。

(3) 薬物動態の改善

カルボン酸残基を有する 3,5-ビスフェニルエーテルは経口吸収性が低いものであったが、化合物の経口吸収性がカルボン酸の酸性度と相関する事を見出し、酸性度を下げる事で、脂溶性を高めることなく、経口吸収性を改善する事に成功した。見出された化合物では当初設定した 4 つの課題に対する目標が全て解決されており、すなわちヒトに投与可能な低分子 **S1P2** 拮抗剤を創製したと考えられる。

(4) 受容体構造からの考察

既知である **S1P1** の X 線結晶構造と **S1P2** のアミノ酸配列情報から **S1P2** のホモロジーモデルを作製した。ホモロジーモデルへ本研究で見出された化合物をドッキングした結果、ドッキングモデルは化合物群の構造活性相関をよく説明しており、同時に、化合物の **S1P2** に対する高い選択性も説明した。

以上のように本論文では、ヒトに投与可能と考えられる **S1P2** 拮抗剤を創製した。本化合物が、これまでは検証が不可能であった **S1P2** 拮抗剤の創薬標的としての可能性検証に大きく貢献すると考えられる。これは創薬化学的、学術的研究として高く評価でき、物質科学への発展に貢献しているものと考えられる。よって、審査委員一同は本論文が博士(理学)の学位論文として価値あるものと認めた。