

# 新規 ROR $\gamma$ アンタゴニストの創薬研究

申請者氏名 平田和之

## 【論文内容の要旨】

低分子化合物である ROR $\gamma$  アンタゴニストは、新規メカニズムの自己免疫疾患治療薬になることが期待されている。核内受容体 ROR $\gamma$  を創薬標的として、大手メガファーマを含めた多くの研究機関においてファーストインクラスを目指した創薬研究が盛んに行われているが、未だ上市された薬剤は無かった。申請者は、核内受容体 ROR $\gamma$  のアンタゴニストを見いだすことにより自己免疫疾患治療薬を創製することを目的とした。

ハイスループットスクリーニングで得たヒット化合物には改善すべき3つの性質があった。すなわち、ROR $\gamma$  アンタゴニスト活性の向上、代謝安定性の向上、CYP 阻害作用の低減である。これらを克服するためにヒット化合物の構造を「医薬品」という立場から考察し、その検討すべき部分構造を、チオアセチルアミド部位、インダニル基、ナフチル基、トリアゾール環とし、LE 値と Fsp<sup>3</sup> 値という2つの指標を参考にして合成展開を進めた。合成展開途中で得られた2つの化合物と標的タンパク質との複合体の X-線構造が得られ、化合物の活性配座が明らかになった。この活性配座を固定するために側鎖に環構造を導入する戦略をとり、さらに合成を進めた結果、ROR $\gamma$  の新規アンタゴニストを取得するに至った。この化合物は代謝酵素の CYP との親和性が低く、マウスを用いた *in vivo* 試験で経口吸収性もよく、高い血中濃度を保持し、IL-17 産生を抑制した。

上記の知見は、世界で初めて臨床試験に供された新規 ROR $\gamma$  アンタゴニスト JTE-151 の基盤となるものである。

## 【審査結果の要旨】

本研究は、学問と実用の融合による創薬研究の好例となる優れたものであり、学位論文として相応しい。さらに、研究の内容、また公開博士論文発表会での発表・質疑応答からも、博士（薬学）論文授与者に相応しい力を有していると判定した。

令和2年9月

(主査) 田村 修

(副査) 岡本 巖

(副査) 唐澤 悟