



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（薬科学）
報告番号	乙第1867号
学位記番号	論 第194号
氏名	井川 英之
授与年月日	平成 28年 10月 31日
学位論文の題名	メラニン凝集ホルモン受容体1拮抗薬に関する合成研究およびその薬理作用
論文審査担当者	主査： 中川 秀彦 副査： 樋口 恒彦, 中村 精一, 今川 正良

氏名	いがわ ひでゆき 井川 英之
学位の種類	博士（薬科学）
学位の番号	薬論博第 194 号
学位授与の日付	平成 28 年 10 月 31 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	メラニン凝集ホルモン受容体 1 拮抗薬に関する合成研究およびその薬理作用
論文審査委員	(主査) 教授 中川 秀彦 (副査) 教授 樋口 恒彦 ・ 教授 中村 精一 ・ 教授 今川 正良

論文内容の要旨

メラニン凝集ホルモン (melanin-concentrating hormone: MCH) は、脳下垂体に存在し、脊椎動物に広く認められる、摂食亢進を引き起こすホルモンである。MCH の受容体としては G タンパク質共役型受容体である MCHR1 と MCHR2 があり、MCHR1 の、エネルギーホメオスタシス制御に対する関与が示唆されている。本論文では、抗肥満薬としての MCHR1 拮抗薬の開発を目指し、それぞれ以下のような創薬化学を展開した。

- (1) 新規イミダゾピリジン誘導体の構造活性相関および薬理作用—非アミン性 MCHR1 拮抗薬創出の戦略
- (2) 新規ベンズイミダゾール誘導体の構造活性相関および薬理作用—CYP3A4 時間依存的阻害作用回避の戦略
- (3) 新規インダゾール誘導体の構造活性相関および薬理作用—TA1537 株における遺伝毒性リスク回避の戦略

(1)ではイミダゾピリジンを母核として hERG 阻害作用等の副作用を回避する戦略を考案し、展開することで当該副作用を回避し、抗肥満作用の認められる高活性化化合物に到達した。(2)では、問題となる CYP3A4 時間依存的阻害作用を回避する戦略を考案し、ベンズイミダゾールを母核とした、好ましい特性を有する新たな化合物に到達した。(3)においては、インダゾールを母核とした構造展開において、当初認められた遺伝毒性を戦略的に回避した化合物に至った。

論文審査の結果の要旨

井川英之氏は、構造様式として 3 種類のメラニン凝集ホルモン受容体 1 拮抗を行う化合物群を開発し、それぞれ抗肥満薬候補として有望な化合物への到達へと至った。第 1 部としては、リード化合物が有するアルキルアミン構造が hERG 阻害作用等副作用の原因になると考え、また、活性コンホーメーション固定の工夫も施しながら非アルキルアミン性の化合物に置き換えることに成功した。第 2 部では、別のヘテロ環を有する化合物で、初期化合物に見られた CYP3A4 配位阻害及び代謝活性化を回避した、副作用の少ない活性化化合物へと導いた。第 3 部では、インダゾール構造を有する化合物の構造展開において、当初見られた変異原性について、平面構造を取らせない置換基導入により、それを回避した化合物へ変換できた。いずれにおいても副作用回避のための創薬上の指針を示す内容を含み意義あるものと考えられる。

本論文に関して、副査により面接試験で指摘された追加すべき研究成果、図表、文章の補充・改訂等を十分に行い、さらに最終試験時の指摘も踏まえて改訂した論文は、研究内容が豊富であり、また論文の論旨も明確である。よって十分に学位論文として受理するに値するものと判断した。