

氏名	合川 勝二
学位の種類	博 士 (生物工学)
学位記番号	博 甲 第 9080 号
学位授与年月日	平成 31年 3月 25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	生命環境科学研究科
学位論文題目	新規臓器選択的アンドロゲン受容体モジュレーター (SARMs) の合成と生物活性

主査	筑波大学教授	博士 (農学)	白井健郎
副査	筑波大学教授	農学博士	深水昭吉
副査	筑波大学教授	博士 (農学)	谷本啓司
副査	筑波大学教授	博士 (農学)	高谷直樹

論 文 の 要 旨

審査対象論文は、ハイポゴナディズムやカケクシア、高齢社会で問題となってきたサルコペニア等の疾病に対する治療薬開発を指向して、筋肉や中枢に対してはアゴニスト作用を示す一方、前立腺には作用しない、もしくはアンタゴニスト作用を示す臓器選択的アンドロゲン受容体モジュレーター (SARMs) のデザイン、合成、及び生物学的評価を行ったものである。

第1章で著者は、アンドロゲン、その中でもテストステロンの作用と欠乏による疾病、治療法と治療薬について概説したのち、本論文の対象となるSARMsの利点と開発状況について述べている。

第2章で著者は、アンドロゲン受容体 (AR) 親和性を指標にしたハイスループットスクリーニングで見いだされた化合物をリード化合物とし、構造最適化研究を行った結果について述べている。合成した化合物の中でも、3つの1-4-(シアノ-1-ナフチル)-2,3-ジ置換-ピロリジン誘導体が、高いARアゴニスト活性、容量依存的な肛門挙筋重量増加を示す一方、前立腺、及び精巣腺には影響を与えないなど、良い臓器選択性を示すことを明らかにした。さらに、これらの化合物は性行動惹起試験においても性行動を惹起したことから、中枢に対してもin vivoでアゴニスト作用があることを示している。

第3章の前半で著者は、SARM化合物として既に報告されていた化合物を元に構造最適化を行った結果について述べている。誘導体研究の結果、4-(5-オキソピロリジン-1-イル)ベンズニトリル誘導体の一つが強いAR親和性ととも高い代謝安定性を示すことを明らかにし、さらに5-オキソピロリジン環置換基の変換を行うことで100倍以上アゴニスト活性を向上させた複数の化合物の合成に成功している。これらの化合物を臓器選択性と活性により3つのプロファイルに分類し、治療目的に合致した化合物をin vivo試験に供したところ、容量依存的な肛門挙筋重量の増加を示す一方、前立腺重量に影響を与えないことを示した。この化合物は性行動惹起試験でも中枢性アゴニスト作用を示し、複数の実験動物で種差なく良好な代謝安定性及び薬物動態を示すこと、さらに薬物動態、毒性試験で十分な安全性マージンを示したことから、ヒトにおいても良好な血中濃度が期待できると考察している。

第3章の後半で著者は、SARM化合物が臓器選択性を示す理由について考察している。第2章で合成し、肛門挙筋重量を増やす一方、前立腺及び精巣腺には影響を与えなかったSARM化合物の一つを用いて臓器移行性を検討したところ、各臓器の化合物濃度と活性が一致しないことを明らかにした。このことから臓器移行性が臓器選択性の原因ではないと結論付けている。そこで著者は、ARのパーシャルアゴニスト

はPIAS1などのコファクターをリクルートする能力がフルアゴニストと異なるとの報告を基に、SARMsがパーシャルアゴニストであることが臓器選択性の理由として論考している。パーシャルアゴニスト、及びフルアゴニストとARリガンドドメインとの共結晶構造を比較した結果からは、結合様式と温度因子共に差はほとんどないことから、構造が固定した共結晶では観察されない動的な部分の違いがコファクターをリクルートする能力に影響を与えていると結論付けている。

審 査 の 要 旨

SARMsはハイポゴナディズム、カケクシア、サルコペニア等の疾病に対する有効な治療薬となる可能性を秘めており、多くの製薬企業で研究・開発がなされている。SARMsの開発に当たっては、臓器選択的なアゴニスト活性はもちろんのこと、治療が長期投与となることが予想されるため、安全性が重要視されている。

本論文で著者が合成したSARM化合物はin vitroで高いARアゴニスト活性を示し、筋肉や中枢に対してアゴニスト作用を示すのに対して前立腺に対しては作用を示さないという、SARM化合物として望ましい臓器選択性を示している。さらに化合物の臓器選択性が発揮される理由として、パーシャルアゴニストのコファクターリクルート活性の差に依存するとの仮説を立て、化合物の臓器移行性に依らずに明快に考察している点が評価できる。動物実験からヒトに対しても良好な血中濃度、作用性が期待できる結果もあり、今後の臨床薬としての導出が期待される。

平成31年1月10日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査および最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判断された。

よって、著者は博士（生物工学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。