

氏名	大澤 史宜
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位記授与番号	博乙第 4408 号
学位授与の日付	平成 25 年 9 月 30 日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 5 条第 2 項該当)
学位論文の題目	副作用低減化を可能にするレチノイド X 受容体アゴニストに関する研究
論文審査委員	教授 宮地 弘幸 教授 山下 敦子 准教授 松野 研司

学位論文内容の要旨

現在問題となっているがんや糖尿病などの慢性疾患は、遺伝的要因や生活習慣など複数の要因が絡み合い引き起こされる多因子性疾患である。著者は、これらの疾患に対しては、疾患の促進に適した体内環境の改善が有効であると考えた。体内環境の改善を行うにあたり着目した標的は、糖・脂質代謝に大きく関わる核内受容体 (PPAR や LXR) とヘテロダイマーを形成し、多岐にわたる機能を発揮する多機能性受容体であるレチノイド X 受容体である。

PPAR や LXR と RXR とのヘテロダイマーはパートナー受容体のアゴニストの非存在下においても、RXR アゴニスト単独で活性化が可能な「パーミッシブ機構」が報告されており、RXR アゴニスト単独でこれら受容体を相加的に活性化することができる。したがって、RXR アゴニストは、糖・脂質代謝の包括的な調節が可能であると考えられた。しかし、RXR アゴニストの投与により体重増加や血中 TG 値上昇などの副作用発現が問題となっている。著者は、薬効を示しつつ既存 RXR アゴニストの示す副作用の軽減を可能とする創薬手法の創出を目的として本研究に着手した。

①著者は、副作用である血中 TG 値上昇の要因として報告されている LXR/RXR 活性化能を抑えた RXR アゴニストであれば副作用が回避出来るのではと仮説を立て研究を行った。*In vitro*にて、LXR α /RXR α 活性化能を抑えた RXR アゴニストを見出し、KK-Ay2 型モデルマウスにて薬効・副作用を評価した。その結果、薬効は見られたものの副作用の軽減化や LXR α /RXR α 活性化能と副作用発現の程度との間に相関は得られず、LXR α /RXR α 活性化能に基づいた薬効と副作用との分離は困難であった。

②著者は、副作用を示した RXR アゴニストが RXR を 100% 活性化するフルアゴニストであること着目した。RXR アゴニストの副作用は、RXR の過度な活性化に起因するものであり、薬効を得るには RXR の適度な活性化で十分であると考えた。受容体を適度に活性化できる RXR パーシャルアゴニストであれば薬効・副作用分離が可能であると仮説を立て研究を行った。著者は、共同研究者とともに RXR パーシャルアゴニスト CBt-PMN を創出し、*in vivo*にて KK-Ay2 型糖尿病モデルマウスへの薬効発現と副作用回避を確認した。次に、CBt-PMN の RXR パーシャルアゴニスト活性発現機構を解明すべく構造活性相関研究を行った。その結果、CBt-PMN およびその誘導体が RXR パーシャルアゴニスト活性を発現する要因について解明することができた。さらに新規 RXR パーシャルアゴニスト CBTF-PMN の創出に至った。続いて、RXR パーシャルアゴニストによる薬効・副作用分離の可能性を実証すべく、CBTF-PMN の *in vivo*における薬効・副作用評価を行った。その結果、CBTF-PMN は既存 RXR フルアゴニストの示す体重増加や血中 TG 値上昇などの副作用を回避しつつ、抗糖尿病作用を与えた。本研究を通じて、RXR パーシャルアゴニストの有用性を提示することができた。RXR パーシャルアゴニストが、副作用を低減した RXR アゴニストとして多因子性疾患の治療薬候補物質として展開されることが期待される。

論文審査結果の要旨

本案件の学位論文申請は、昨年度実施された、課程博士在籍時に提出された学位論文内容を、当時の審査委員会からの指摘事項を踏まえて改定し、さらに新たな実験データおよび考察を追加され構成された内容である。

記述についてかなり改善が認められ、申請者が当時所属していたの研究室で開発された各種の化合物に対してさまざまな薬効解析・化合物評価を行った内容について、おおむね科学的整合性のある記述となるに至った。一部に、仮説の検証としては不適切と考えられる実験や、実験自体が完全には成立していない部分など、実験に関して改善の余地があるものが存在するものの、本論文申請者の研究内容をまとめた学位論文として受理できるレベルに達していると評価した。また、当該研究内容が学術論文にも公表されており、薬学における一定の学術的価値も認められる。

これらの結果を踏まえ、審査委員会としては、学位論文として審査合格と判断した。