

令和4年3月8日	発表者 里中 慧伊太
【Journal】 <i>J. Med. Chem.</i> 2021 , 64, 10519–10536.	
【Title】 Agonist Lock Touched and Untouched Retinoic Acid Receptor-Related Orphan Receptor- γ t (ROR γ t) Inverse Agonists: Classification Based on the Molecular Mechanisms of Action	
【Affiliation & Authors】 Fudan University, Zhengzhou University, Chongqing Medical University Nannan Sun, Qiong Xie, Yongjun Dang, Yonghui Wang	
【Abstract】 <p>転写因子である RORγt は炎症性サイトカインである IL-17 の産生に関与することから、RORγt 阻害薬が自己免疫疾患における治療薬として期待されており、2021 年時点で 17 種類の RORγt インバースアゴニストで治験が実施されている。His479-Tyr502-Phe506 残基により形成される RORγt のアゴニストロックは、転写活性部位である Helix12 (H12) 付近の領域を安定させるため、RORγt 転写活性化に重要である。しかし、全ての RORγt インバースアゴニストが直接アゴニストロックを解除し、RORγt の転写を阻害しているわけではない。本論文ではこれまでに報告された RORγt 阻害薬のうち、インバースアゴニストを X 線構造解析により、アゴニストロックに直接作用するか否かに分類し、今後の RORγt インバースアゴニストの開発に繋がる治験を得ることを目的とした。</p> <p>直接アゴニストロックに作用しないインバースアゴニストとして、isoxazole 12、tetrahydroisoquinoline 骨格を有する phenyl glycinamide 誘導体 15 などが分類された。12 は、末端の isobutyl 基と Leu324 とのファンデルワールス力による相互作用によりインバースアゴニストとして作用することが解明された。また、15 は Trp317 のコンフォメーションの変化を介して H12 を不安定化させることが解明された。一方、アゴニストロックに直接作用するインバースアゴニストには、dihydropyrrrolopyridine 誘導体である VTP-43742、carbonyl piperidine 誘導体 28 などが分類された。VTP-43742 は trifluoroacetic 基と His479 のファンデルワールス力による相互作用、28 は cyclopentyl 基と His479 の水素結合による相互作用によりアゴニストロックを解除し、H12 を不安定化させることが解明された。また、アロステリック部位に結合するインバースアゴニストもアゴニストロックに直接作用するインバースアゴニストに分類された。Phenoxyindazole 36 はフェノキシ環と Phe506 のπ-π相互作用により、アゴニストロックを解除することが解明された。また、benzhydryl amide と isoxazole を有する TMP778、TMP920、biaryl amide 化合物 GSK805 の3種のインバースアゴニストの転写調節効果が ChIP-seq、RNA-seq により評価された。その結果、TMP778 と TMP920、GSK805 では RORγt 結合部位の占有率に差が生じ、転写メカニズムの違いにアゴニストロックが関係する可能性が推察された。</p> <p>本論では RORγt インバースアゴニストを、アゴニストロックに直接作用する化合物と直接作用しない化合物に、X 線構造解析結果を基に分類した。今後、より標的に適切な効果を示す RORγt インバースアゴニストを開発するためには、アゴニストロックとインバースアゴニストの相互関係を明らかにする必要がある、本論はそのための端緒となることが期待される。</p>	