

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

題目(和文)	アドレナリンおよびプロスタグランジン受容体選択的リガンドの設計と合成に関する研究
Title(English)	
著者(和文)	林亮司
Author(English)	Ryoji Hayashi
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:乙第4135号, 授与年月日:2017年1月31日, 学位の種別:論文博士, 審査員:高田 十志和,田中 健,伊藤 繁和,小林 雄一,鈴木 啓介
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:乙第4135号, Conferred date:2017/1/31, Degree Type:Thesis doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	論文要旨
Type(English)	Summary

(論文博士)

## 論 文 要 旨 (和文2000字程度)

報告番号	乙 第	号	氏 名	林 亮 司
<p>(要 旨)</p> <p>本研究では新薬創出、および薬物受容体の機能解明に有用な新規分子創製を目的として、アドレナリンおよびプロスタグランジン受容体選択的リガンドの設計と合成を検討した。</p> <p>第1章「緒論」では、まず新薬の研究・開発と成功確率を概説し、さらに、アドレナリン<math>\alpha_{1B}</math>受容体およびプロスタグランジンEP<sub>4</sub>受容体リガンド、プロスタグランジンIP受容体作動薬に関する研究を概観し、本研究の目的と意義を明らかにした。</p> <p>第2章「アドレナリン<math>\alpha_{1B}</math>受容体選択的拮抗薬の設計と合成」では、高選択的リガンドが知られていない<math>\alpha_{1B}</math>受容体に対し、高い親和性と選択性を有する拮抗薬を創出した結果について述べた。ここでは独自の発想による起点化合物の選定とLigand Based Drug Design (LBDD)の結果、主骨格部として4-(3-インドリル)ピペリジンを用いた誘導体で、高い親和性と既存化合物を上回る選択性を有する拮抗薬を創出した。また、構造変換の過程で、分子中の側鎖末端部の塩基性窒素原子の存在が、高い<math>\alpha_{1B}</math>受容体選択性発現に必要であるという新知見を得た。これは末端部の塩基性窒素部位が<math>\alpha_{1B}</math>受容体119番目のアミノ酸残基(アスパラギン酸)と相互作用するためと考えられる。さらに、創出した高選択的拮抗薬を用いた検討の結果、<math>\alpha_{1B}</math>受容体は、細胞、組織ホモジネート、組織セグメントなど、受容体が置かれている環境の違いによって拮抗薬との反応が異なるという、これまで知られていない興味深い挙動を明らかにした。この結果は、有望化合物を絞り込む際、評価の早期に生体組織での反応を確認することの重要性を示唆している。</p> <p>第3章「ノンプロスタノイドIP受容体選択的作動薬の設計と合成」では、既存化合物の、良好なIP受容体作動性・持続性を維持しつつ、体内動態を改良したIP受容体作動薬を創出した結果について述べた。ここでは、主骨格に強力な塩基性を有する窒素原子を導入するという従来のIP作動薬では知られていない構造変換を行い、ピペリジンを主骨格とし、IP受容体作動性発現に重要な、オキシ酢酸とベンズアニリド構造の末端部分を有する側鎖を組み合わせることで、強力かつ高選択的、さらに体内動態が良好なIP受容体作動薬を創出した。続いて、少量多品種を合成するための固相合成法から、目的物の大量製造を可能とする、短工程、カラムレス、好収率の新規合成法への改良を検討し、入手容易な<i>p</i>-トルイジンを出発物質とする、全5工程、カラムレス、全収率42%の新規合成法を確立した。</p> <p>第4章「EP<sub>4</sub>受容体選択的作動薬の設計と合成」では、独自のインター-<i>m</i>-フェニレン誘導体ライブラリから見出したEP<sub>4</sub>受容体作動性および選択性、安定性の良好な化合物を元に、新規構造であるとともに作動性・選択性の向上したEP<sub>4</sub>受容体選択的作動薬を創出した結果について述べた。ここでは、カルボ</p>				

ン酸の生物学的等価体としてテトラゾールを利用することで、EP<sub>4</sub>受容体作動性、選択性ともに向上した、安定かつ高い作動性と選択性を有する新規なEP<sub>4</sub>受容体選択的作動薬を創出した。さらに、将来のスケールアップ合成を見据えた合成法を検討し、対応するプロミドに対し、Grignard交換、ホルミル化、Horner-Emmons反応をワンポットで進めることによるエチレンニトリルの導入、さらに還元剤としてボラン・THF、不斉リガンドとして二環性オキサザボロリジンを用いるエナンチオ選択的なエノンの還元を適用することで、全17工程の煩雑かつ多段階の合成法を、全10工程の、より効率的な合成法へと改良した。

第5章では、各章で得られた結果を総括し、結論と将来展望について述べた。

以上のように、本研究では、アドレナリン $\alpha_{1B}$ 受容体、プロスタグランジンIP受容体、プロスタグランジンEP<sub>4</sub>受容体に選択的な化合物を創出し、新薬あるいはこれら受容体の機能解明のツールと期待できる新分子を提案した。高選択的アドレナリン $\alpha_{1B}$ 受容体拮抗薬は、 $\alpha_{1B}$ 受容体機能の解明、機能解明に基づく新薬創出へと発展可能な成果であるとともに、得られた構造活性相関は、高選択的リガンドの設計に有用である。さらに、本研究で見出した $\alpha_{1B}$ 受容体の挙動は、医薬として真に有効な化合物を見出す確率の向上につながる有用な知見と考えられる。一方、ノンプロスタノイドIP受容体選択的作動薬は、患者のコンプライアンスを改善した、慢性動脈閉塞症等の治療薬創出に貢献できる成果であると考えられる。また、プロスタグランジンEP<sub>4</sub>受容体選択的作動薬は、安全な出産補助薬（子宮頸管熟化薬）として期待できる。加えて、本研究で見出した化合物を用いることで、EP<sub>4</sub>受容体選択的リガンドが治療効果を発揮する疾患を見極めることができると考えられる。

以上

備考：論文要旨は、和文2000字と英文300語を1部ずつ提出するか、もしくは英文800語を1部提出してください。

Note：Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).

(論文博士)

## 論 文 要 旨 ( 英 文 )

(300語程度)

(Summary)

報告番号	乙 第	号	氏 名	林 亮 司
( 要 旨 )				
<p><b>The present thesis describes the studies on the design and synthesis of selective ligands of adrenoceptors and prostaglandin receptors.</b></p> <p><b>In Chapter 1, studies of ligands of <math>\alpha_{1B}</math> adrenoceptor, prostaglandin EP<sub>4</sub> and IP receptors reported previously were reviewed to clarify the objectives and significance of this study.</b></p> <p><b>In Chapter 2, the author described the development of novel potent and selective <math>\alpha_{1B}</math> adrenoceptor antagonists. Potent <math>\alpha_{1B}</math> antagonists, 4-(3-indolyl)piperidine derivatives with higher selectivity than existing candidate compounds were discovered. In addition, new evidence that basic nitrogen at the terminus of the side chain is necessary for high <math>\alpha_{1B}</math> selectivity was obtained. The experiments using the 4-(3-indolyl)piperidine derivatives revealed that <math>\alpha_{1B}</math> receptor interacts with the antagonist depending on the surrounding environments.</b></p> <p><b>In Chapter 3, the author described the development of selective IP receptor agonists with a favorable pharmacokinetics profile. Some promising compounds were obtained by using piperidine as the main frame and by combining the side chains containing the oxyacetate and benzanilide moieties at the terminus. A conventional solid-phase method was modified for enabling the scale-up synthesis of the compound: A novel five-step method without any column chromatographic separation was developed to enables the synthesis of the target molecule with an overall yield of 42% from p-toluidine.</b></p> <p><b>In Chapter 4, the author described the development of a potent and selective EP<sub>4</sub> agonist from a known inter-m-phenylene derivative. Use of a tetrazole as a carboxylic acid bioisostere successfully produced a stable EP<sub>4</sub> receptor agonist possessing improved potency as well as increased selectivity. Then the conventional 17-step complex synthetic procedure was simplified to a more efficient 10-step procedure for future scale-up.</b></p> <p><b>In Chapter 5 the author summarizes the results obtained in this study to describe the conclusion and future prospects.</b></p> <p><b>Thus, the present study has proposed several novel and promising molecules that will be used as new drugs or tools for elucidating the functions of <math>\alpha_{1B}</math> adrenoceptor, prostaglandin IP receptor, and prostaglandin EP<sub>4</sub> receptor.</b></p>				

備考：論文要旨は、和文2000字と英文300語を1部ずつ提出するか、もしくは英文800語を1部提出してください。

Note: Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).