

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)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

(2000字程度)

報告番号	乙 第 号	学位申請者	林 亮司	
	氏 名	職 名	氏 名	職 名
論文審査員	主 査 高田十志和	教 授	小林 雄一	教 授
	田中 健	教 授	鈴木 啓介	教 授
	伊藤 繁和	准教授		

本論文は「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」と題し、全五章から構成されている。

第1章「緒論」では、新薬の研究・開発とその成功確率について概説した後、アドレナリン α_{1B} 受容体およびプロスタグランジンEP₄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従来の研究を概観し、本研究の目的と意義を明らかにしている。

第2章「アドレナリン α_{1B} 受容体選択的拮抗薬の設計と合成」では、種々の生理反応に関与する可能性が報告されているものの、高選択的リガンドが知られていない α_{1B} 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ている。独自の発想による起点化合物の選定とLigand Based Drug Design (LBDD)の活用により、主骨格部として4-(3-インドリル)ピペリジンを含む誘導体で、 α_{1B} 受容体に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見出している。加えて、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 α_{1B} 受容体選択性発現に必要であるという新知見を得ている。さらに、この選択性発現は末端部の塩基性窒素部位が α_{1B} 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であると考察している。また、創出した高選択的拮抗薬と α_{1B} 受容体との反応を詳細に検討し、 α_{1B} 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ている。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する意義ある知見である。

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ている。具体的には、既存化合物の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受容体作動薬を見出している。また、このピペリジン誘導体において体内動態が向上した理由として、塩基性窒素部分が生体内でプロトン化され、カチオン型となることで、薬物の排出に関わるアニオントランスポーターへの親和性が低下したためと考察している。また、少量多品種を合成するための固相合成法から、目的物の大量合成を可能とする、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 μ -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ている。

第4章「EP₄受容体選択的作動薬の設計と合成」では、独自のインター- μ -フェニレン誘導体ライブラリから見出したEP₄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EP₄受容体選択的作動薬を創出した結果について述べている。カルボン酸部位を生物学的等価体として知られるテトラゾール基で置換することで、EP₄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EP₄受容体選択的作動薬を見出している。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基の導入と、ボラン・THFと不斉リガンドとしての二環性オキサザポロリジンの組み合わせ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ている。

第5章では、各章で得られた結果を総括し、将来展望について述べている。

これを要するに本論文は、新規なアドレナリン α_{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EP₄受容体に選択的な新分子の創出と、それらの大量合成が可能なる合成法の確立を達成したもので、工学上ならびに工業上貢献するところが大きい。よって、本論文は博士(工学)の学位論文として十分価値があるものと認められる。