

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

題目(和文)	ビスクロ[3.3.1]ノナン骨格を基軸とした生物活性分子の創出
Title(English)	
著者(和文)	植田大樹
Author(English)	Hiroki Ueda
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:甲第11820号, 授与年月日:2022年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:中村 浩之,田中 克典,占部 弘和,金原 数,小倉 俊一郎,柘植 丈治, 岡田 智
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11820号, Conferred date:2022/3/26, Degree Type:Course 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

## 論文要旨

THESIS SUMMARY

系・コース： Department of, Graduate major in	生命理工学 ライフエンジニアリング	系 コース	申請学位 (専攻分野)： Academic Degree Requested	博士 Doctor of	(工学)
学生氏名： Student's Name	植田大樹		指導教員 (主)： Academic Supervisor(main)	中村浩之	
			指導教員 (副)： Academic Supervisor(sub)	岡田智	

### 要旨 (和文 2000 字程度)

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters )

本論文は、「ビスクロ[3.3.1]ノナン骨格を基軸とした生物活性分子の創出」と題し、ビスクロ[3.3.1]ノナン骨格分子の新規合成法開発とその生物活性評価について述べたものであり、全5章より構成されている。

第一章「序論」では、創薬化学分野で新たな標的が強く求められていること、タンパク質間相互作用 PPI が近年注目を集めていること、ペプチド模倣という低分子 PPI 阻害剤開発手法について述べた。また化合物の多様性が生物活性化合物の発見には重要であることを述べ、多様性の評価方法として PMI 解析という手法を示した。また分子の  $sp^3$  混成炭素の割合を示す  $F_{sp^3}$  という指標が、薬剤の望ましい物性と相関することが近年報告されている。そこであまり薬剤開発が行われていない分子形状と高い  $F_{sp^3}$  を有するビスクロ[3.3.1]ノナンを用いてペプチド模倣分子が開発できれば非常に有用であることを述べ、本研究の目的と意義を明らかにした。

第二章「HIF-1 $\alpha$  ペプチドの立体配座を模倣したビスクロ[3.3.1]ノナン誘導体の設計・合成・生物活性評価・作用機序解析」では、がんの主要な治療方法を述べ、中でも分子標的薬を用いた化学療法の利点を述べた。2019年のノーベル生理学・医学賞のトピックとなっていることから分かるように、近年がん組織の中の低酸素領域で働く低酸素誘導因子 HIF ががんの治療標的分子として注目されている。そこで HIF ファミリーのメンバーや、それぞれのドメイン構成を紹介した後、特に全身の組織で発現が見られる HIF-1 $\alpha$  の細胞内での作用機序を示した。その後 HIF-1 $\alpha$  によって活性化される遺伝子とその機能ががんの悪性化に寄与することを述べ、さらに HIF-1 $\alpha$  の関わる PPI の代表的な例を構造と共に示し、既知の阻害剤についても紹介した。また転写因子である HIF は転写コアクティベータである p300 と PPI を介して機能するため、p300 のドメイン構成や HIF との複合体構造も詳細に示した。この PPI の阻害剤も報告されているが、合成が煩雑であったり天然からの供給が限られていたりといった課題があることから、新規低分子阻害剤が求められていることを述べた。そこでビスクロ[3.3.1]ノナン誘導体を標的とするペプチド側鎖への重なりを計算したところ良好な結果を示した。当研究室で過去に開発した反応を応用することで、疎水性側鎖を有する新規誘導体の合成に成功した。生物活性を評価したところ細胞毒性は低く、 $IC_{50} = 3.0 \mu M$  の HIF-1 阻害活性を示す誘導体が見出された。作用機序解析の結果、化合物は HIF-1 $\alpha$  に直接的に相互作用し、そのユビキチン-プロテアソーム系による分解を促進することが分かった。

第三章「2-アザビスクロ[3.3.1]ノナン誘導体の新規合成法開発と生物活性評価」では、まず生物活性物質の標的の同定の重要性を述べ、その手法としてアフィニティークロマトグラフィーの原理を示した。その後第二章の阻害剤の標的の同定を目指し、新たに 2-アザビスクロ[3.3.1]ノナン誘導体を設計した。類似の 2-アザビスクロ[3.3.1]ノナンの合成はほとんど報告されていなかったことから、新規反応により構築することを目的とした。反応条件の検討を重ねた結果、 $\gamma$  位に窒素を有するエノンに対する前例のないマイケル付加が進行することを見出した。生成物の誘導体化を行うことで、目的とする置換基を 4 つ有する 2-アザビスクロ[3.3.1]ノナン誘導体の合成を達成した。生物活性評価を行った結果、第二章の阻害剤と同等の HIF-1 阻害活性を示す有望な中間体を見出すことができた。

第四章「キララな化合物ライブラリー構築に向けたビスクロ[3.3.1]ノナンのエナンチオ選択的合成と生物活性評価」では、これまでのペプチド模倣分子はアキラルカラセミ体として合成されることが多いことから、新たにエナンチオ選択的合成法を開発することを目的とした。検討の結果、ビスクロ[3.3.1]ノナン誘導体をエナンチオ及びジアステレオ選択的に合成する反応を 3 種類開発した。さらに合成した誘導体ライブラリーの HIF-1 阻害活性と細胞増殖阻害活性の評価を行い、活性を示した化合物に関してはその作用機序解析も行った。結果として、本章で開発したビスクロ[3.3.1]ノナン誘導体は HIF-1 $\alpha$  の mRNA の蓄積を阻害していることがわかり、第二章で開発したものと同一骨格および側鎖を有しながら、側鎖の結合位置の違いにより全く異なる活性を示すことが分かった。

第五章「結論」では、本論文を総括した。

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).

(博士課程)  
Doctoral Program

## 論文要旨

THESIS SUMMARY

系・コース： 生命理工学 系  
Department of Graduate major in ライフエンジニアリング コース  
学生氏名： 植田大樹  
Student's Name

申請学位 (専攻分野)： 博士 (工学)  
Academic Degree Requested Doctor of  
指導教員 (主)： 中村浩之  
Academic Supervisor(main)  
指導教員 (副)： 岡田智  
Academic Supervisor(sub)

要旨 (英文 300 語程度)

Thesis Summary (approx.300 English Words)

This thesis describes the development of bioactive compounds based on bicyclo[3.3.1]nonane scaffold.

In chapter 1 “introduction,” PPI inhibition by peptide mimicry was described as an attracting strategy in the field of medicinal chemistry. It was also pointed out that developing peptidomimetic based on bicyclo[3.3.1]nonane scaffold, which has an underdeveloped three-dimensional molecular shape and high Fsp<sup>3</sup> value would be a promising strategy.

In chapter 2 “design, synthesis, biological evaluation, and mechanistic analysis of bicyclo[3.3.1]nonanes mimicking HIF-1 $\alpha$  peptide”, bicyclo[3.3.1]nonane derivative was first suggested to overlap with the target peptide sidechain by computational calculation. By applying the reaction developed in our laboratory in the past, new derivatives with three hydrophobic sidechains were synthesized. The biological activity of the derivatives was evaluated and found to be low in cytotoxicity and to inhibit HIF-1 transcriptional activity. Mechanistic analysis revealed that the compound directly interacts with HIF-1 $\alpha$  and promotes its degradation by ubiquitin-proteasome system.

In chapter 3 “development a novel reaction constructing 2-azabicyclo[3.3.1]nonanes and their biological evaluation,” to enable target identification, new 2-azabicyclo[3.3.1]nonane was designed and the reaction conditions were investigated. As a result, unprecedented Michael addition to enones with nitrogen at the  $\gamma$ -position was found to proceed. By derivatizing the products, we achieved the synthesis of the desired 2-azabicyclo[3.3.1]nonane derivatives. In addition, the HIF-1 transcriptional inhibition activity and cell growth inhibition activity were evaluated.

In chapter 4 “enantioselective synthesis of bicyclo[3.3.1]nonanes for chiral compound library and their biological evaluation,” development of new enantioselective synthetic methods was studied. As a result, three reactions for the enantioselective and diastereoselective synthesis of bicyclo[3.3.1]nonane derivatives were discovered. In addition, HIF-1 transcriptional and cell growth inhibitory activities of the synthesized derivative libraries was evaluated, and the mechanism of action of active compound was analyzed. As a result, the bicyclo[3.3.1]nonane derivative developed in this chapter was found to inhibit the accumulation of HIF-1 $\alpha$  mRNA, and although it has the same bicyclo[3.3.1]nonane scaffold and side chain as those developed in chapter 2, it exhibited different activities depending on the position of the sidechain.

In chapter 5 “conclusion,” the results in this thesis study were summarized.

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 1 copy 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).