

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	低分子医薬品の標的分子拡充を志向したカルボランの創薬研究
Title(English)	Expansion of drug targets by carborane-based molecular design
著者(和文)	浅輪泰允
Author(English)	Yasunobu Asawa
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11728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,山口 雅浩,金原 数,秦 猛志,三浦 裕,岡田 智
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11728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 (理学)
学生氏名： Student's Name	浅輪 泰允		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、「低分子医薬品の標的分子拡充を志向したカルボランの創薬研究」と題し、低分子医薬品の標的分子拡充を目指して、カルボランを基盤とした分子による新たな創薬戦略を提唱し、有望な生物活性分子を創出することで、その概念実証を行ったものであり、全7章で構成されている。

第一章「序論」では、まず低分子創薬標的が従来の酵素などからタンパク質-タンパク質相互作用 (PPI) にシフトしたことで、新しい分子設計戦略が必要になったことを述べ、ペプチド模倣分子、3次元分子の設計、Diversity-Oriented Synthesis (DOS) といった近年開発された PPI に対する設計戦略を紹介したが、3次元骨格の簡便な合成と体系的な側鎖の導入が課題であることを述べた。また E3 リガーゼと標的タンパク質 (POI) の PPI を誘導し、POI を意図的に分解する戦略として PROteolysis TARgeting Chimeras (PROTAC) と疎水性タグ (HyT) システムを挙げ、多くの臨床試験が実施されていることを述べた。しかし、HyT システムの分解機構においてシャペロン分子に認識されるタンパク質の構造変化が明らかにされていない点を指摘した。最後に、カルボランが、そのユニークな構造と疎水性から、疎水性ファーマコフォアとして新たな創薬のビルディングブロックとして利用されてきていることを述べた。

第二章「カルボランのドッキングシミュレーションの確立と疎水性ファーマコフォアとして利用した NAMPT 阻害剤の創出」では、Autodock Vina を用いたカルボランのドッキングシミュレーションを駆使して設計した、新たな NAMPT 阻害剤の構造活性相関 (Structure Activity Relationship: SAR) を明らかにした。さらに、得られた SAR とドッキングシミュレーションの結果を比較したところ、2つのカルボランが配置されうる疎水性ポケットの存在に気付いた。そこで、1分子に2つのカルボランを有するジカルボラン化合物を合成、評価した結果、この仮説を実証しただけでなく、カルボランの異性体を利用することで、厳密な置換基配置制御が可能であるという新たな気づきを得た。

第三章「疎水性タグとしてカルボランを利用したタンパク質分解誘導剤の創成と機能解明」では、HyT システムによる標的タンパク質の分解戦略に基づいて、カルボランの疎水性を HyT に利用することを着想し、これまで一般的に用いられてきたアダマンチル部位に比べてカルボランが高いタンパク質分解効率を示すことを見出した。さらに、HyT 結合タンパク質モデルとして maleimide conjugated carborane-bovine serum albumin (MIC-BSA) を合成し、タンパク質の構造変化を追跡した結果、HyT によってリジン残基が露出することを発見した。最後に MIC-BSA が細胞内でユビキチンプロテアソーム系によって分解されることを示した。

第四章「核磁気共鳴イメージングを指向した Gd メタラカルボラン錯体の合成研究」では、2つのカルボランをアミド基リンカーでつなげることで安定な錯体の合成を試みたが、予想外の錯体が確認された。この結果を基に新たな Gd メタラカルボラン錯体モデルを提唱し、その量子力学計算による解析から、より安定な錯体モデルの合成可能性を示した。

第五章「公共データベースの網羅的な SAR 解析による Activity cliff の予測とその実験的検証」では、大規模な SAR の公共データベースである ChEMBL から得た、SAR 情報の網羅的解析を SAR matrix (SARM) を用いて可能とし、MMP-1 阻害剤の創出実験において、新たな Activity cliff の予測、その実験的検証を行った。この研究から、SARM を用いた SAR データの網羅的解析によって、主観的介入なく、体系的にスクリーニングできることが重要であることを示した一方で、データベース内に含まれる多様な母骨格の必要性に気づいた。

第六章「カルボランの置換基配置を駆使した3次元ケミカルスペースの網羅的探索」では、第二章で気づいたカルボランの異性体を用いた厳密な置換基配置と、第五章で得られた網羅的な SAR の有用性と多様な母骨格の必要性を融合し、着想した「カルボランの12頂点から任意の3か所に置換基を導入することで、ケミカルスペースにおけるすべての空間を網羅する」という全く新しい分子設計戦略の概念実証を行った。第一に、これまでに合成例のない医薬品候補化合物の開発を志向した3置換カルボランを、すべての空間を網羅する5パターンのカルボラン骨格で合成を達成したことで実現可能性を示した。第二に、系統的に合成した42化合物のPMI解析により、5パターンの骨格は、それぞれで異なる多様な分子形状をもつことが明らかにするとともに、新たな創薬標的であるPPIを狙った生物活性評価を行い、新発見の活性を有する化合物を含めて、27の活性化化合物を見出したことで、本戦略の有用性を実証した。このように、すべての空間を探索できる3置換カルボラン化合物を用いたスクリーニングによる網羅的なSAR解析は、標的分子が未知であることが多い医薬品開発の初期段階においてを行うことで、早期に有望な分子を発見することに役立つと期待される。

第七章「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).

論文要旨

THESIS SUMMARY

系・コース： 生命理工学
Department of, Graduate major in ライフエンジニア リング 系
コース

申請学位 (専攻分野)： 博士
Academic Degree Requested Doctor of (理学)

学生氏名： 浅輪 泰允
Student's Name

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 is entitled "Expansion of drug targets by carborane-based molecular design " and consists of seven chapters as follows.

In chapter 1, protein-protein interactions (PPIs) have been attracted attention as new targets for small molecule drugs, and the chemical space that can adapt to their broad and shallow interaction surfaces different from the conventional drug targets such as enzymes have not been satisfied. Secondly, intentional protein degradation by small molecules such as PROteolysis TARgeting Chimeras (PROTACs) and hydrophobic tagging (HyT) system are promising strategies, however the degradation mechanism of HyT system has not been clarified. On the other hand, carborane, an icosahedral hydrophobic cluster has recently been used as a hydrophobic pharmacophore for drug design.

In chapter 2, structure-based drug design using docking simulations with Autodock Vina was achieved to develop novel NAMPT inhibitors containing carborane as a hydrophobic pharmacophore.

In chapter 3, based on hydrophobicity of carborane, a new molecular design that utilizes carborane as a hydrophobic tag for proteolytic inducers was demonstrated and the structural changes of the HyT tagged protein were confirmed by carborane-conjugated bovine serum albumins.

In chapter 4, synthesis of bis(carboranyl)amides $1,1'\text{-}\mu\text{-(CH}_2\text{NH(O)C(CH}_2\text{)}_n\text{-1,2-C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{11})_2$ ($n = 0,1$) and an attempt to synthesize gadolinium bis(dicarbollide) for nuclear magnetic resonance imaging (MRI) was described.

In chapter 5, Structure-activity relationship (SAR) Matrix, a new molecular design method based on comprehensive analysis of SAR was demonstrated in experiments to create MMP-1 inhibitors by predicting activity cliffs in the ChEMBL database.

In chapter 6, the concept of a new molecular design strategy that "covers all the space in chemical space by introducing substituents at any three locations from the 12 vertices of carborane" was proposed by combining the knowledges, the strict substituent arrangement using isomers of carborane in Chapter 2 and the comprehensive SAR analysis method in Chapter 5. Also, proof of this concept was achieved by the synthesis of five types of trisubstituted carboranes that fill all directions in 3D chemical space and the discovery of 27 bioactive compounds among these compounds.

In chapter 7, the results described in this thesis 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 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).