

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)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第		号	学位申請者氏名		浅輪 泰允	
論文審査 審査員		氏 名		職 名		氏 名	職 名
	主査	中村 浩之		教授	審査員	秦 猛志	准教授
	審査員	田中 克典		教授		三浦 裕	准教授
		山口 雅浩		教授		岡田 智	准教授
		金原 数		教授			

論文審査の要旨（2000 字程度）

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ことについて日本語で書かれたものであり、全7章で構成されている。

第一章「序論」では、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、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ている。またE3リガーゼと標的タンパク質の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ている。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ている。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ている。

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）を明らかにしている。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る疎水性ポケットの存在に気づき、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着想を得ている。

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ている。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ている。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ている。

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ている。

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す一方で、データベース内に含まれる多様な母骨格の必要性を述べている。

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ている。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考察している。

第七章「結論」では、本論文を総括している。

これを要するに本論文では、低分子医薬品の標的分子拡充を目指し、カルボランによる新たな創薬戦略を提唱したものであり、理学的貢献するところが大きい。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分な価値を有するものと認められる。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」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。