

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)	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	植田 大樹	
論文審査 審査員		氏名	職名	氏名	職名
	主査	中村 浩之	教授	小倉 俊一郎	准教授
	審査員	田中 克典	教授	柘植 丈治	准教授
		占部 弘和	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、「ビシクロ[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、ビシクロ[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日本語で書かれたものであり、全5章より構成されている。

第一章「序論」では、創薬科学分野で新たな標的が必要とされており、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阻害剤開発手法について述べている。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、分子の sp^3 混成炭素の割合を示す F_{sp^3} という指標を説明している。そして、高い F_{sp^3} を有するビシクロ[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可能性を提唱し、本研究の意義を述べている。

第二章「HIF-1 α ペプチドの立体配座を模倣したビシクロ[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説明し、中でも分子標的薬を用いた化学療法の利点を述べている。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。本章では、特に全身の組織で発現が見られる HIF-1 α の細胞内での作用機序を説明し、HIF-1 α 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た後、さらに HIF-1 α 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紹介している。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ている。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ている。ビシクロ[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ている。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ている。さらに、生物活性を評価することで、細胞毒性が低く、HIF-1 転写活性を阻害する誘導体を見出している。作用機序解析の結果、化合物は HIF-1 α に直接的に相互作用し、そのプロテアソームによる分解を促進することが述べられている。

第三章「2-アザビシクロ[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、第二章で開発した阻害剤の機序解明を目的として、新たに2-アザビシクロ[3.3.1]ノナン誘導体を設計し、新規反応により構築することを計画している。これまでのヘリックス模倣低分子は α ヘリックスの片側の面の側鎖のみを模倣していることが多いが、両親媒性ヘリックス模倣分子が少数ながら開発されており、PPI 阻害活性も報告されている。そこで第三章では、反応条件の検討を重ねた結果、 γ 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ている。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-アザビシクロ[3.3.1]ノナン誘導体の合成を達成しており、さらに HIF-1 転写阻害活性と細胞増殖阻害活性の評価も行った結果、第二章で見出された活性化合物と同等の生物活性を持つ誘導体を見出すことに成功している。

第四章「キラルな化合物ライブラリー構築に向けたビシクロ[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着想し、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ている。検討の結果、ビシクロ[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種類開発している。さらに合成した誘導体ライブラリーの HIF-1 転写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、本章で開発したビシクロ[3.3.1]ノナン誘導体は HIF-1 α 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じ骨格・側鎖を有しているながら、側鎖位置の違いにより全く異なる活性を示すことを明らかにしている。

第五章「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、低分子医薬品の分子標的拡充を目指し、ビシクロ[3.3.1]ノナン骨格による新たな創薬戦略を提唱したものであり、化合物の多様性による新たな創薬戦略を創出する上での基盤となる知見を得ており、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な価値を有するものと認められる。