

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	ケミカルスペースの拡充を指向した三次元骨格分子の創出とin silico創薬への展開
Title(English)	
著者(和文)	梅寺倅平
Author(English)	Kohei Umedera
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12672号, 授与年月日:2024年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:中村 浩之,岡田 智,田中 克典,金原 数,山口 雅浩,門之園 哲哉
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第12672号, Conferred date:2024/3/26, 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	梅寺倅平		審査員主査： Chief Examiner	中村浩之	

要旨 (和文 2000 字程度)

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters)

本論文は、低分子医薬品の創薬標的を拡充するべく、籠型骨格分子を基盤とした分子設計について述べたものである。

第一章「序論」では、低分子医薬品について、創薬標的が酵素や受容体に偏重しており、分子構造も直線的・平面的なものに偏っていることを述べた。そして、生体高分子の作用面の特徴が、その機能や役割ごとに大きく異なることを述べ、創薬標的の拡充には、三次元性の高い骨格を分子設計に活用する必要があることを示した。このとき、三次元性の高い骨格の中でも、架橋構造をもつ籠状分子が、医薬品設計において高い有用性をもつことを示した。そして、ペプチド模倣分子をはじめ、医薬品開発に求められるような、複数の置換基の入れ分けが可能な籠型骨格の供給が限られていることを述べ、本研究の意義を明らかにした。

第二章「三環性籠型骨格の開発とペプチド模倣分子への応用」においては、まず、三環性籠型骨格の合成手法の確立に取り組んだ。目的の籠型骨格は、前駆体のアルキン上の置換基を電子供与基とすることで、位置選択的な分子内環化反応が進行し、良好な収率で得た。得られた籠型骨格に複数の置換基を導入したペプチド模倣分子を設計・合成すると、新たな生物活性分子が得られた。これら化合物は、従来の低分子医薬品よりも高い三次元性をもつことを principal moment of inertia (PMI) プロットで示した。籠型骨格を母骨格とする分子設計により、ケミカルスペースが拡充できるとともに、新たな生物活性分子の開発につながることを実証した。

第三章「不斉四環性籠型骨格の開発」においては、医薬品開発に有用な三次元骨格として、四環性籠型骨格の開発に取り組んだ。まず、ラセミ体としてのみ合成されていた四環性籠型骨格を母骨格として、籠状分子を設計した。合成検討においては、チロシン誘導体を出発原料とすることで、設計した四環性籠型骨格の不斉合成を達成した。開発した籠型骨格は、三つの異なる置換基の導入を可能にし、その導入順序も変更できることを示した。また、ビルディングブロックの違いにより、不斉炭素における立体化学が反転することを見いだした。籠状分子は、置換基の組み合わせの違いにより、異なる度合いで HeLa 細胞増殖抑制活性を示した。そして、籠状分子の PMI 解析を行うと、従来の低分子医薬品よりも三次元性が高いことが示された。

第四章「二環性籠型骨格の開発と CD28 ペプチド模倣分子への応用」においては、置換基導入が容易な三次元骨格として、籠型オキシソピペラジン骨格の開発について述べた。オキシソピペラジンは、生物活性分子の創出に有用であるが、その籠型の分子骨格については、医薬品設計への応用が不十分であった。そこで、PI3K/CD28 相互作用を標的とし、籠型オキシソピペラジンに基づくペプチド模倣分子を設計した。設計したペプチド模倣分子は、三つの異なる置換基を独立に導入でき、多様な組み合わせの検討を可能にする。また、カルボン酸のような極性官能基を導入し、医薬品探索に有用な骨格であることを示した。最後に、籠型オキシソピペラジンが、従来の低分子医薬品よりも三次元性の高いことを PMI プロットで示した。

第五章「籠型骨格生成器 “DeepCubist” の開発」においては、ペプチド構造を鋳型とした籠型骨格の設計に向け、構造生成器である “DeepCubist” の開発について述べた。DeepCubist は、籠型骨格を網羅的に発生させたデータベースと、炭素骨格にヘテロ原子・不飽和結合を導入する人工知能 (AI) の二つの要素で構築した。網羅的に発生させた籠型骨格は、従来の低分子医薬品よりも三次元性が高く、未開拓のケミカルスペースが探索可能である。ヘテロ原子・不飽和結合導入 AI の開発に当たっては、学習に用いる入力と出力の SMILES を、一つの化学構造について複数発生させ、文字列の配列が最大限に一致するように組み合わせることで効率的な学習を達成した。

第六章「構造活性相関 (SAR) 転位の予測による側鎖構造最適化の実証」では、SAR 転移が可能な阻害剤の組み合わせを予測することで、迅速に側鎖構造を最適する実証研究に取り組んだ。まず、部分構造の改変系列をアライメントすることで、網羅的な SAR の比較を行うと、matrix metalloprotease 1 (MMP-1) 阻害剤について、kinesin spindle protein (KSP) 阻害剤から SAR 転移が可能であると予測した。これら阻害剤は、その母骨格構造も、標的タンパク質の機能も大きく異なっており、網羅的な SAR の比較を行う有用性を明らかにした。そして、阻害活性の向上を予測した 3 化合物のうち 1 化合物は、活性が実際に向上していた。得られた阻害剤の結合様式をモデリングすると、MMP-1 の阻害活性の向上には、アルギニン残基とのハロゲン結合の形成が重要であることが示唆された。

第七章「結論」においては、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： Department of, Graduate major in	生命工学 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	梅寺倭平		審査員主査： Chief Examiner	中村浩之	

要旨 (英文 300 語程度)

Thesis Summary (approx.300 English Words)

This paper discusses the molecular design based on scaffolds with high three-dimensionality, aiming towards the expansion of therapeutic targets for drug discovery.

In the first chapter, the importance of molecular design based on three-dimensional (3D) scaffolds is explained. The conventional small molecular drugs are predominantly characterized by flat and linear structures, leading to limitation in the range of therapeutic targets. To expand the variety of therapeutic targets, molecules with high three-dimensionality are required. Among 3D scaffolds, it is explained that bridged scaffolds are particularly useful in drug discovery.

Throughout the second to fourth chapters, the establishment of synthetic route for three types of bridged scaffolds is discussed. The scaffolds were densely functionalized and allowed to install three different substituents. The designed scaffolds were applied to design peptidomimetics (chapters 2 and 4) and demonstrated to exhibit various types of bioactivities (chapters 2 and 3). Designed molecules were analyzed to exhibit higher three-dimensionality compared to approved drugs by principal moment of inertia (PMI) plot.

In the fifth chapter, the development of “DeepCubist”, a molecular generator for designing peptidomimetics based on bridged scaffold, is described. DeepCubist was constructed from enumerated bridged scaffold database and artificial intelligence (AI) which install heteroatoms and unsaturated bonds into carbon scaffolds. Augmentation of training dataset was the key for successful scaffold decoration by AI.

In the sixth chapter, strategy to improve potency of enzyme inhibitors via structure-activity relationship (SAR) transfer was experimentally validated. Potential SAR transfer event from kinesin spindle protein (KSP) inhibitors to matrix metalloprotease 1 (MMP-1) inhibitors were predicted via systematic comparison of SAR information throughout ChEMBL database. One of the three compounds predicted to improve MMP-1 inhibitory activity indeed exhibited enhanced activity.

In the seventh chapter, each chapter was summarized to conclude the importance of molecular design based on bridged scaffolds for future drug discovery.

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).