

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)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

(博士課程)

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	梅寺 倅平	
論文審査 審査員		氏名	職名	氏名	職名
	主査	中村 浩之	教授	山口 雅浩	教授
	審査員	岡田 智	准教授	門之園 哲哉	准教授
		田中 克典	教授		
金原 数		教授			

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は、「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」と題し、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り、全七章から構成され、日本語で書かれている。

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ている。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ている。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ており、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ている。

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」では、まず、三環性籠型骨格の合成手法の確立に取り組んでいる。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、良好な収率で得ている。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ることを見出している。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 PMI プロットで示し、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ている。

第三章「不斉四環性籠型骨格の開発」では、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でいる。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、ク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ている。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ている。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出している。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、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を明らかにしている。

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」では、置換基導入が容易な三次元骨格として、籠型オキソピペラジン骨格の開発について述べている。オキソピペラジンは、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ることから、多様な組み合わせを可能にしている。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ている。最後に、籠型オキソピペラジンが、従来の低分子医薬品よりも三次元性の高いことを PMI プロットで明らかにしている。

第五章「籠型骨格生成器“DeepCubist”の開発」では、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ている。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ている。

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でいる。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、MMP-1 阻害剤について、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ている。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考察されている。

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、ケミカルスペースの拡充を指向した三次元骨格分子を創出し、*in silico* 創薬への新たな戦略を提唱したものであり、理學上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。