T2R2 東京科学大学 リサーチリポジトリ
Science Tokyo Research Repository

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	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
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)	要約
Type(English)	Outline

Powered by T2R2 (Science Tokyo Research Repository)

論文要約

19D40207　植田大樹

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述べたものであり、全 5 章より構成されている。

第一章「序論」では、創薬化学分野で新たな標的が強く求められていること、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 PPI 阻害剤開発手法について述べた。また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 解析という手法を示した。また分子の sp^3 混成炭素の割合を示す Fsp^3 という指標が、薬剤の望ましい物性と相関することが近年報告されている。そこであまり薬剤開発が行われていない分子形状と高い Fsp^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ことを述べ、本研究の目的と意義を明らかにした。

第二章「HIF-1α 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述べ、中でも分子標的薬を用いた化学療法の利点を述べた。2019 年のノーベル生理学・医学賞のトピックとなっていることからも分かるように、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。そこで HIF ファミリーのメンバーや、それぞれのドメイン構成を紹介した後、特に全身の組織で発現が見られる HIF-1α の細胞内での作用機序を示した。その後 HIF-1α 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、さらに HIF-1α 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も紹介した。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た。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た。そこでビシクロ[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た。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た。生物活性を評価したところ細胞毒性は低く、IC_{50} = 3.0 μM の HIF-1 阻害活性を示す誘導体が見出された。作用機序解析の結果、化合物は HIF-1α に直接的に相互作用し、そのユビキチン-プロテアソーム系による分解を促進することが分かった。

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、まず生物活性物質の標的同定の重要性を述べ、その手法としてアフィニティークロマトグラフィーの原理を示した。その後第二章の阻害剤の標的同定を目指し、新たに 2-アザビシクロ[3.3.1]ノナン誘導体を設計した。類似の 2-アザビシクロ[3.3.1]ノナンの合成はほとんど報告されていなかったことから、新規反応により構築することを目的とした。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た。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た。生物活性評価を行った結果、第二章の阻害剤と同等の HIF-1 阻害活性を示す有望な中間体を見出すことができた。

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かラセミ体として合成されることが多いことから、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た。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 種類開発した。さらに合成した誘導体ライブラリーの HIF-1 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。結果として、本章で開発したビシクロ[3.3.1]ノナン誘導体は HIF-1α 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および側鎖を有していながら、側鎖の結合位置の違いにより全く異なる活性を示すことが分かった。

第五章「結論」では、本論文を総括した。