





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 甲 第 1107 号	氏 名	石川 響子
論文審査担当者	<div> (主査) 北里大学 教授 牧野 一石 (副査) 北里大学 教授 長光 亨 (副査) 北里大学 教授 藤井 秀明 (副査) 明治薬科大学 教授 古源 寛 </div> <div>     </div>		
<p>〔論文題目〕</p> <p>「C-ホモモルヒナンを基本骨格としたオピオイドリガンドの設計と合成」</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>がんなどの疾患に伴う疼痛を緩和する薬物は、患者の苦痛の軽減や療養生活の質の維持向上のために必要不可欠な存在である。しかしながら、重篤な痛み用いられる薬物はモルヒネやオキシコドンなどの医療用麻薬であり、嘔気、便秘、眠気などの副作用の制御が痛みの制御と共に大きな課題である。したがって、このような副作用を伴わず痛みのみを緩和することのできる薬物の開発が、臨床場において強く求められている。石川氏は、臨床応用可能な副作用を軽減した疼痛緩和を目的とする薬物の開発を目的とし、以下の2つの観点から研究を行った。</p> <p>1) α-アミノケトンにおける還元的炭素-窒素結合開裂反応の開発</p> <p>α-アミノケトンにおける還元的炭素-窒素結合開裂反応の開発においては、モルヒナン誘導体合成の過程において亜鉛-酢酸による Troc 基の脱保護反応を行う際に偶然見出された反応の基質一般性を検討した。α-位のアミノ基がアミド化やカルバマート化されて塩基性を持たない基質においては還元的炭素-窒素結合開裂反応は進行しないが、塩基性窒素であれば窒素上の置換様式に関わらず反応が進行することを明らかとした。また、α-炭素上の置換様式、アリール基上の置換基の種類に関わらず、α-位にアミノ基を有するアリールケトンに広く適用できる反応であることを明らかにした。一方、本反応の進行がα-位にアミノ基を有するエステルに対して非常に遅いことを見出し、亜鉛-酢酸を用いた還元的炭素-窒素結合開裂反応が官能基選択性をもつことを示した。これは、α-位にアミノ基を有するケトンおよびエステルの還元的炭素-窒素結合開裂反応に用いられるヨウ化サマリウム(III)とは官能基選択性が異なることを示したものであり、有機合成反応において有用な結果である。</p>			

2) C-ホモモルヒナンを基本骨格としたオピオイドリガンドの設計と合成に関する研究

C-ホモモルヒナンを基本骨格としたオピオイドリガンドの設計と合成に関する研究において、モルヒナン骨格のC環の員環数の変化はリガンドのオピオイド受容体親和性、選択性、および作動/拮抗作用に影響することが予想されるにも関わらず、それに関する研究は国内外においてほとんど行われていなかった。石川氏は、所属研究室で既に合成していたケトンの α -位にエーテル結合を有するオキサビシクロ[3.2.1]オクタン骨格を含む誘導体に、自身が開発した上述の「 α -アミノケトンにおける還元的炭素-窒素結合開裂反応」における反応条件を適用することでC環を7員環に変換したC-ホモモルヒナン骨格の構築に初めて成功した。合成された7員環をもつC-ホモモルヒナンはオピオイド受容体に対して十分な結合親和性を示し、新たなメッセージ部位（オピオイドリガンドの構造内で、オピオイド活性発現に重要な部位）として利用可能であることを示した。実際に、C-ホモモルヒナン骨格に選択的な δ 受容体拮抗薬として知られる化合物のアドレス構造（オピオイドリガンドの構造内で、受容体タイプ選択性を発現するために重要な部位）を導入することにより、 δ 受容体選択的なリガンドを創出することができることを示した。合成した化合物の一つ（ベンジリデン誘導体）は、対応するモルヒナン誘導体であるBNTXよりも高い選択性を示す δ 受容体拮抗薬であった。次に、選択的 κ 受容体作動薬であるナルフラフィンの活性型立体配座を参考に、選択的 κ 受容体作動薬を志向して、新規なオキサビシクロ[3.2.1]オクタン誘導体を設計・合成した。そして、側鎖にプロピル基を有する第三級アルコール誘導体が、選択的な κ 受容体作動活性を示すことを見出した。

以上、 α -アミノケトンにおける還元的炭素-窒素結合開裂反応の研究では、偶然に見出した反応を詳細に検討することにより有用な反応であることを実証した。C-ホモモルヒナンを基本骨格とする本研究は、研究背景の深い理解と還元的炭素-窒素結合開裂反応の研究を通して得た実体験に基づいている。化合物設計は構造活性相関情報に基づいた十分な考察とメディシナルケミストリーに関する知識に基づき実施されており、選択的な κ 受容体作動薬創出のための新規基本骨格の提唱に至った。石川氏の研究は、臨床応用可能な副作用を軽減した疼痛治療薬の開発に重要な知見を与えるものであり、博士（薬学）の学位に十分値するものと判断し、学位審査を合格と判定した。