


学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 甲 第1030号	氏 名	木浦 和哉
論文審査担当者	(主査) 北里大学 教授 長光 亨 (副査) 北里大学 教授 牧野 一石 (副査) 北里大学 教授 藤井 秀明 (副査) 東京理科大学 教授 内呂 拓実		
〔論文題目〕 「ナルトレキソンからメセンブランへの変換および中間体の誘導体を用いたメセンブランアナログのオピオイド受容体に対する親和性の検討」 〔論文審査結果の要旨〕 医薬開発においては、薬効面のみならず ADME 特性、毒性、物理化学的性質等を総合的に評価する必要があり、従来リスクヘッジの観点から複数のケモタイプを基に開発を行う事が望ましいという考え方がある。更に、G タンパク共役受容体に関する研究の進歩により、受容体ダイマーやスプライスバリエントの存在、バイアスアゴニストなどの現象が存在し、これらが薬理作用の違いに密接に関連していることが明らかとなってきた。これらの現象には受容体ーリガンド複合体がどのような立体配座を取るかが大きく影響するとの報告もあり、これらの観点からも、リガンド開発におけるケモタイプの多様性は重要と考えられる。 このような背景下、木浦氏は、3種の <i>Sceletium</i> アルカロイドの混合物である Zembrin [®] が弱いながらもオピオイド受容体に結合親和性を示すという報告に着目し、既知のオピオイドリガンドとは異なる新規骨格を持つオピオイドリガンドの創出を試みた。Zembrin [®] はメセンブランを基本骨格に持つアルカロイドの混合物で、自由回転可能なフェニル基を有するシス縮環型ヒドロインドール骨格を持つ。一方、代表的なオピオイドであるモルヒネの基本骨格は 4,5-エポキシモルヒナン骨格であり、エーテル架橋とメチレン架橋により固定化されたフェニル基を有するトランス縮環型ヒドロイソキノリン骨格である。そこで、両者の特徴を併せ持つ骨格、すなわち、エーテル架橋のみで固定化されたフェニル基を有するシス縮環型ヒドロインドール骨格を持つ化合物 1 を鍵中間体に設定し、4,5-エポキシモルヒナン骨格を持つナルトレキソンより鍵中間体 1 を経て、メセンブランを合成することを計画した。また、鍵中間体 1 およびメセンブランに加えて、鍵中間体 1 からメセンブランに導く過程で得られるヒドロインドール型化合物群のオピオイド受容体に対する結合親和性を評価することにした。			

最初の目的であるメセンブランの合成は、原料であるナルトレキソンより、位置選択的な Hofmann 脱離、Baeyer-Villiger 酸化、立体選択的な還元的アミノ化反応等を経て、鍵中間体 1 を合成した後、Wolff-Kishner 還元、Pd(0) を用いた脱酸素化反応、位置選択的な酸素官能基の導入等を経て達成した。

なお、鍵中間体 1 の合成過程で、アリールトリフルオロメタンスルホナート誘導体の Pd 触媒による脱酸素化反応を行った際、構造中に存在する窒素原子の α 位においてエピマー化が進行するという、興味深い知見を見出した。その反応機構についても考察し、Pd への窒素原子の配位、それに続く β -ヒドリド脱離によるイミニウムカチオンの生成が起こり、これが還元されることによりエピマー化が進行すると推測した。さらに、本反応機構を確認するため、Pd への窒素原子の配位が生じにくいと考えられる類似基質を合成し、同様の反応条件に附しても、期待どおりエピマー化が進行しないことを確認した。このことから、エピマー化の反応過程において Pd への窒素原子の配位が重要であることも明らかにした。

合成したヒドロインドール型化合物群の受容体結合実験から、フェノール性ヒドロキシ基をもつ *trans*-縮環型ヒドロインドール化合物がオピオイド受容体に十分な親和性を持つことを明らかにし、従来にないケモタイプのオピオイドリガンドを見出した。一連のヒドロインドール型化合物の構造活性相関が 4,5-エポキシモルヒナン骨格を持つ化合物のそれとは全く異なるという結果は、興味深いものである。更には、CAMDAS を用いた配座解析に基づき構造活性相関を議論し、結合親和性の向上を志向した化合物設計につなげている。新たな設計化合物の合成については完了してはいないものの、効率的な合成戦略を立案し、実際に重要中間体の合成を達成した。

以上木浦氏は、ナルトレキソンからメセンブランへの効率的な合成経路の確立、そしてそれを応用して合成した新規誘導体群の中から、新規ケモタイプを有するオピオイドリガンドを創出する、という当初の研究目的の達成に成功している。実際、今回見出した化合物については、詳細な薬理学的特徴は不明であり、さらなる研究の進展が必要ではあるものの、受容体ダイマー、スプライスバリエント、またはバイアスドアゴニスト等の研究にとって有用なケミカルツールとなる可能性を示しただけでなく、創薬のための有望なリード化合物になることも期待されている。これらの結果は有機化学に大きく貢献すると共に、オピオイド受容体研究に新たな道筋を切り開くものである。なにより独創性も高く、博士(薬学)の学位に十分値するものと判断した。尚、今回の学位審査の内容に関する論文はすでに発行済みであり、本学の規定を満たしている。

以上の理由から木浦氏の学位審査を合格と判断した。