


# 学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 1436号	氏 名	平山 重人
論文審査担当者	<div> <div>(主査) 北里大学教授 藤井 秀明</div> <div>(副査) 星薬科大学教授 鈴木 勉</div> <div>(副査) 北里大学教授 牧野 一石</div> <div>(副査) 北里大学教授 長光 亨</div> </div> <div>  </div>		
<p>〔論文題目〕</p> <p>「1,3,5-トリオキサアザトリキナン骨格を有するオピオイドリガンドの合成とその薬理作用」</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>オキシモルホン単位を2個または3個有するトリプレット薬 KNT-93 または KNT-123 は、各々モルヒネの約3倍または20倍の鎮痛活性を示し、非常に興味深い化合物である。1,3,5-トリオキサアザトリキナン骨格は、KNT-93 や KNT-123 のオキシモルホン単位を1分子として繋ぎ止めるスペーサー構造として用いられている。このように、今までに報告されている 1,3,5-トリオキサアザトリキナン誘導体は、いずれもトリプレット薬やツイン薬を志向したものであった。</p> <p>平山氏は、1,3,5-トリオキサアザトリキナンの置換基としてオキシモルホンのような大きな構造の代わりにフェニル基を導入すると、内因性オピオイドペプチドの共通構造であるフェネチルアミン構造となることに気づき、それに基づきオピオイドリガンドとしての非モルヒナン誘導体の化合物設計を行った。すなわち、1,3,5-トリオキサアザトリキナン骨格をスペーサーとしてではなく、骨格の一部として用いて化合物設計を行った。</p> <p>まず、代表的なオピオイドリガンドであるナルトレキソンとの比較より、<i>m</i>-ヒドロキシフェニル基を有する 1,3,5-トリオキサアザトリキナン誘導体を設計・合成した。その結果、<i>m</i>-ヒドロキシフェニル基を2個有する化合物 <b>8c</b> が選択的な KOR (<math>\kappa</math> オピオイド受容体) アゴニストであることが明らかとなった。化合物 <b>8c</b> はラセミ体であったため光学分割を行い、(-)-<b>8c</b> がユートマーであることを明らかにすると共に、マウス酢酸ライジング試験により鎮痛作用を確認した。また、重原子である臭素を含む類縁体の合成およびX線構造解析を行うことで、(-)-<b>8c</b> の絶対立体配置も決定した。</p> <p>また、化合物 <b>8c</b> の2個の <i>m</i>-ヒドロキシフェニル基のうち、一方のヒドロキシ基をメチル基によりマスクした化合物、およびフェニル類縁体の構造活性相関を基にヒドロキシ基の重要性に着目し、<i>o</i>-および <i>p</i>-ヒドロキシフェニル基を有する 1,3,5-トリオキサアザトリキナン誘</p>			

導体も合成した。その結果、化合物 **37b** がオピオイド受容体の3タイプ全てに作用するユニバーサルアゴニストであることが明らかとなった。

化合物 **8c** 類縁体の構造活性相関から、当初ナルトレキソンのフェノール性ヒドロキシ基に相当すると考えていたヒドロキシ基ではなく、もう一方のヒドロキシ基 (exo 側の *m*-ヒドロキシフェニル基) が KOR に結合するための重要なファーマコフォアであると考えられること、および、選択的 KOR アゴニストである **8c** とユニバーサルアゴニストである **37b** の立体配置が異なることに端を発し、両化合物の KOR に対する結合様式を検討した。その結果、**8c** はサルビノリン A と同じ結合様式、**37ba** (**37b** は光学分割未実施であるため、KOR に対して親和性が高いと推測されたエナンチオマー) は U-69,593 と同じ結合様式であることが予測された。今までに様々な構造を有する KOR アゴニストが報告され薬理作用の表現型 (Phenotype) が異なることが知られているが、結合様式の異なる **8c** および **37b** は、KOR に対する結合様式と薬理作用の表現型の関連を研究するための有望なツール化合物になることが期待できる成果である。

さらに、化合物 **8c** の結合様式が当初の予想とは異なっていたことから窒素の働きに疑問を持ち、その塩基性 (pKa 値) を推測して、これら化合物が生理的 pH においてはほとんど塩基性を示さないオピオイドアゴニストであることを明らかにした。オピオイドリガンドにおいては、塩基性窒素は必須の置換基と考えられてきたものであり、オピオイドリガンドにおける塩基性窒素の役割を検討するためのツール化合物としても期待できるものである。

以上、本研究は、オピオイドリガンド創出を志向した 1,3,5-トリオキサアザトリキナン誘導体に関するものである。成果物である選択的 KOR アゴニスト **8c** は当初の設計思想とは異なるものではあったが、詳細な構造活性相関および緻密な考察から、ユニバーサルアゴニスト **37b** を発見し、更には、これら化合物の KOR に対する結合様式の違いを見出した。これらの成果は、KOR に対する結合様式と薬理作用の表現型の関連や、オピオイドリガンドにおける塩基性窒素の役割を検討していく上で重要な知見であり、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。