

氏名	関知範
学位の種類	博士（理学）
学位記番号	博甲第9366号
学位授与年月日	令和2年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	数理物質科学研究科
学位論文題目	

Structure-activity relationship study of morphinan-type orexin 1 receptor antagonist: Role of ring structures and substituent effect of the 17-amino group  
(モルヒナン型オレキシン1受容体拮抗薬の環構造と17-アミノ基の置換基に関する構造活性相関研究)

主査	筑波大学 特命教授(国際統合睡眠医科学研究機構) 理学博士 長瀬 博
副査	筑波大学 教授 工学博士 鍋島 達弥
副査	筑波大学 准教授 博士(理学) 淵辺 耕平
副査	筑波大学 教授 理学博士 繁森 英幸

## 論 文 の 要 旨

審査対象論文は、モルヒナン骨格を有するオレキシン1受容体(OX1R)選択的拮抗薬YNT-707の必須構造に関する構造活性相関研究について、モルヒナン骨格と17位窒素上置換基の2つの視点から検討と考察を行ったものである。

第1章では、研究背景と本研究の意義が述べられている。睡眠覚醒や情動機能、依存形成に綿密に関与するオレキシン-オレキシン受容体系は、不眠症や依存症の治療薬の有望な創薬標的である。2つ存在するオレキシン受容体(OX1R, OX2R)のうち、OX2R選択的および受容体非選択的拮抗薬は不眠症治療薬として精力的に開発がされた一方、薬物依存症治療薬として期待されるOX1R選択的拮抗薬の開発状況はそれらと比べ緩慢であり、より選択性の高いOX1R拮抗薬の開発が望まれている旨が記載されている。また、本研究の中心となるモルヒナン骨格を有するOX1R選択的拮抗薬YNT-707の開発経緯も記載されている。

第2章では、モルヒナン骨格を有するOX1R選択的拮抗薬YNT-707の設計・合成と薬理評価について記述している。まず、これまでのYNT-707の必須構造検討について概説した後、YNT-707の最も特徴的な構造であるモルヒナン骨格とOX1R拮抗活性の構造活性相関が未だ十分になされていないことを指摘した。さらに、モルヒナン化合物は高価であり、その誘導化に高度な合成技術を必要とすることから、更なる創薬展開のためにはモルヒナン骨格をより単純な構造へと変換する必要があることを述べている。モ

ルヒナン骨格は、複素環を含む 5 つの環が高度に縮環した構造を有しており、同氏はその環構造のうちピペリジン環 (D 環) とフラン環 (E 環) に注目し、これら環構造が OX1R 拮抗活性に与える影響を精査した。市販のモルヒナン化合物 Naltrexone を出発物質とし、D 環を開環、除去し、誘導化することで D 環を除去した誘導体 **B-1** (14 位 OH 体), **B-2** (14 位 H 体) を合成し、OX1R 拮抗活性評価を行った。その結果、D 環を除去した誘導体 **B-1, 2** は YNT-707 と比較して活性は低下したものの、OX1R に対し選択的な拮抗活性を保持することを見出した。続いて、さらに簡略化した構造を目指すために、D 環と共に E 環を除去した誘導体 **C-1** (14 位 OH 体), **C-2** (14 位 H 体) を合成し、活性を評価したところ、誘導体 **C-1, 2** の拮抗活性は誘導体 **B-1** と比較して 8 倍低下するものの、OX1R 選択的な拮抗活性を保持していることが分かった。これらの結果を考察すべく、同氏は続いて合成した誘導体の配座解析を実施した。その結果、D 環を単独で除去した誘導体 **B-2** (14 位 H 体) では、D 環が除去されたことにより YNT-707 のファーマコフォアの 1 つである 17 位窒素上ベンゼンスルホニル (Bs) 基の配向が変化することが示唆され、また D, E 環を除去した誘導体 **C-2** では、D 環除去による Bs 基の配座の不安定性に加え、E 環除去により YNT-707 のもう一つのファーマコフォアである 6 位アミド側鎖の伸長方向が変化しやすくなるために活性がさらに低下したものと推察された。以上のことから、YNT-707 のモルヒナン骨格 D 環および E 環は、2 つのファーマコフォアを活性立体配座へと固定し、強い活性を発現させるのに重要な役割を果たしていると結論づけた。本結果は、複雑なモルヒナン骨格上 2 つの環を除去しても OX1R 拮抗活性そのものは失われないことから、モルヒナン骨格をより簡略化した構造へと変換できる可能性を示唆する重要な結果であると展望を述べている。

第 3 章では、構造簡略化により低下した OX1R 拮抗活性を改善すべく、簡略化誘導体 **B-1, 2** を基盤とした構造活性相関研究について記述している。第 2 章で D 環の除去が 17 位窒素上 Bs 基の配向を変化させることで OX1R 拮抗活性が低下していることが示唆されたことから、新たに 17 位窒素上置換基について注目し、置換基を Bs 基から種々変換した誘導体を分子設計、合成し、OX1R 拮抗活性を評価した。14 位 OH 体 **B-1** の 17 位置換誘導体では、Bs 基を水素に置換した誘導体 **D-2** では活性が見られなかったものの、アセチル基を有する誘導体 **D-3** では弱い O1R 拮抗活性が確認された。さらに、アセチル基をシクロプロピルカルボニル基 (誘導体 **D-4**) やベンゾイル基 (誘導体 **D-5**) といった嵩高いアミド置換基に変換すると活性の向上が見られ、特に嵩高い Boc 基を有する誘導体 **D-1** では Bs 基を有する誘導体 **B-1** よりも高い活性を示すことが分かった。一方、14 位 H 体 **B-2** の 17 位置換誘導体では、Bs 基を水素に置換した誘導体 **F-2** においても活性が見られ、Me 基を有する誘導体 **F-3** でも高い活性を示した。また、14 位 OH 体と同様に、Boc 基を有する誘導体 **F-1** が最も高い活性を示した。**F-2** の活性は YNT-707 と同等であり、D 環の除去により低下した活性を 17 位窒素上の置換基を最適化することで大きく向上可能であると結論づけた。

## 審 査 の 要 旨

〔批評〕

学位論文審査委員会において、本学位論文の内容の詳細についていくつかの質問があり、著者はそれらに対して適切な回答を行った。

本学位論文の後半の研究結果に対する考察について、鍋島教授より「誘導体 B-2 は Bs 基と CPM 基の両方が受容体の認識に重要と説明していたが、ドッキング計算からそれを支持する情報は得られているか」と質問があった。著者は、B-2 のドッキング計算は行っていないが、YNT-1310 のドッキング計算との比較では、受容体の入り口の近くに CPM が位置すると考えられるので、その付近と相互作用をしていると考えていると回答したところ、続けて鍋島教授より「それでは CPM や Bs 基は受容体とどういう相互作用をしているのか？」と質問を受けた。これに対し著者は、YNT-1310 の場合、Bs 基は疎水性相互作用で結合していると考えられているため、おそらく CMP も疎水性相互作用をしていると考えていると回答した。これに対し鍋島教授より「疎水性相互作用は引力ではなく、疎水分子同士が集まると表面積が減少し、エントロピーが変化して生まれている。そのため、疎水性相互作用は疎水性分子同士が引っ張っている相互作用ではないので、注意が必要である」と指摘を受けた。また、鍋島教授より「Bs 基を Me 基に変換した誘導体 F-3 でも強い活性があるようだが、疎水性相互作用という観点では説明が合わないのではないか」と質問があった。これに対し著者は、Me 基自体が活性に影響しているかは十分な考察は困難であるが、F-3 の CPM が重要な役割を果たしているものと考えられると回答した。繁森教授からは、背景に関して、「OX1R 拮抗薬は依存症治療に有用としているが、一部のモルヒネ誘導体も同様に依存症治療薬として使われているが、今回の結果との関連はあるか」と質問を受けた。これに対し著者は、モルヒネ類似構造を有する依存症治療薬は OX1R 拮抗薬とは作用機序が異なるため直接比較は難しいとした上で、今回の誘導体群の親化合物である YNT-707 の誘導体 (YNT-1310) はモルヒネ依存症マウスの離脱症状を抑制する結果を得ており、モルヒナン構造を有する OX1R 拮抗薬は依存症治療薬として有効であると回答した。また、繁森教授には前半の研究結果に対する考察について「受容体の構造が明らかになっているならば、具体的に合成した化合物がどのような相互作用をしているのか考察は可能か」と質問を受けた。著者は、YNT-1310 については他大学との共同研究で OX1R とのドッキング計算を行っているが、今回の誘導体では実施していない。その理由として、誘導体 B や C は環構造が欠如し、構造が大きく変化しているため、YNT-1310 のドッキングフォームから結合予測することは困難と判断したためであると回答した。さらに繁森教授より配座解析計算の手法に関し、「配座の計算を行う際、環構造のあるもの (YNT-707 や YNT-1310) では孤立電子対の向きを考慮していると思われるが、環を開いた誘導体では孤立電子対の向きについて考慮して実施しているか」と質問を受けた。著者は、孤立電子対を考慮して計算を実施しているが、アミド、スルホンアミドは電子が非局在化しているために、識別静来ものと考えられると回答した。続けて、繁森教授より合成に関して、「還元的アミノ化反応における  $\alpha$  体と  $\beta$  体の比率はスライドに詳細を記載した方がよいのではないか」と指摘を受けた。著者は、今回は時間の関係上補助スライドに記載していました。詳細な比率や実験手法は博士論文においてしっかりと記載していると回答した。最後に、瀧辺准教授より、「14 位水酸基を水素にして検討しているが、活性の変化が起こったのは立体的な要因と考察しているが、水酸基はスルホン基やアシル基と水素結合ができるにもかかわらずそのよ

うな要因について考慮しないのはどうしてか。」と質問を受けた。これに対し著者は、YNT-1310 のドッキング計算では Bs 基が 14 位水酸基の左上方に位置する形が活性はいざと考えられており、この配座は水酸基と Bs 基の間で水素結合することで安定化しそうですが、実際の結果では水素置換体の方が高い活性を示しているため、今回の場合は水酸基は水素結合というよりもむしろ立体障害として働いていると考えられると回答した。

全体を通じて、副査の先生方の質問に的確に回答を行い、また副査の先生方にも学位取得に相応しいものであると評価を受けた。

#### 〔最終試験結果〕

令和 2 年 2 月 18 日、数理物質科学研究科学学位論文審査委員会において審査委員の全員出席のもと、著者に論文について説明を求め、関連事項につき質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって、合格と判定された。

#### 〔結論〕

上記の論文審査ならびに最終試験の結果に基づき、著者は博士(理学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。