

氏名	加藤 光貴	
学位の種類	博士 (理学)	
学位記番号	博甲第 10205 号	
学位授与年月日	令和 4 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	The roles of 14-hydroxy group and D-ring structure on the affinity and their conformation of morphinan derivatives for opioid and orexin receptors (モルヒナン系化合物の 14 位水酸基と D 環構造のオピオイドおよびオレキシン受容体に対する親和性と立体配座に及ぼす役割)	
主査	筑波大学特命教授	理学博士 長瀬 博
副査	筑波大学教授	理学博士 木越 英夫
副査	筑波大学教授	博士(理学) 笹森 貴裕
副査	筑波大学特命教授	工学博士 鍋島 達弥

論 文 の 要 旨

審査対象論文は、モルヒナン系化合物の 14 位水酸基や D 環部位が、オピオイド受容体およびオレキシン受容体への親和性に与える影響に関して、そのモルヒナン骨格の立体配座に着目し、有機合成化学と創薬化学の視点から検討と考察を行ったものである。

第 1 章の序論では、オピオイド受容体について詳細が述べられ、また、 κ オピオイド受容体 (KOR) 作動薬は、モルヒネとは異なり副作用の無い鎮痛薬として期待できることが述べられている。また、モルヒナン骨格を有するナルフラフィン[®]は上市されている唯一の KOR 選択的作動薬であること、ナルフラフィン[®]は依存性も薬物嫌悪性も示さないことが記述されている。さらに、過去の研究報告において、ナルフラフィン[®]はオレキシン 1 受容体 (OX₁R) に対して弱いながらも拮抗活性を示すこと、および、ナルフラフィン[®] (モルヒナン分子) を基盤として創製した OX₁R 特異的拮抗薬 YNT-707 と YNT-1310 についても述べられている。また、モルヒナン分子が KOR と相互作用するために重要な活性立体配座は、C 環の上方に 6 位のアミド側鎖が配向していることであり、オレキシン受容体と相互作用するために重要な活性立体配座は、6 位のアミド側鎖が C 環の下方に、かつ、17 位窒素上の置換基は D 環の上方に配向していることであると述べられている。

第 2 章「ナルフラフィン[®]・D 環縮小ナルフラフィン誘導体の 14 位水酸基の立体配座及びオピオイド受容体、オレキシン受容体への親和性に及ぼす役割」においては、まずナルフラフィン[®]の D 環を 6 員環から 5 員環に環縮小した誘導体 (D-ノルナルフラフィン) を合成し、オピオイド受容体およびオレキシン受容体との結合親和性を評価したところ、オレキシン受容体との親和性は低下した一方で、KOR に対して中程度の親和性と高い選択性を示したことが示されている。また著者

は、この結果は 14 位水酸基の存在が大きく関与していると考え、ナルフラフィン、D-ノルナルフラフィン共に、14 位水酸基を水素に置換した誘導体、脱水して二重結合を含む誘導体をそれぞれ合成し、それらのオピオイド受容体およびオレキシン受容体との結合親和性を評価したことも記述している。また、これらの構造と活性評価の結果を考察するために全ての誘導体の立体配座解析を行ったこと、そしてその結果、14 位水酸基ばかりでなく 17 位および 16 位の塩基性窒素の孤立電子対も、それぞれの活性立体配座に寄与しているであろうことが記述されている。

第 3 章「D 環縮小ナルフラフィン誘導体の 16 位スルホンアミド基と 14 位水酸基の立体配座とオレキシン受容体への親和性に対する役割」においては、まず D-ノルナルフラフィンの 16 位窒素上のシクロプロピルメチル基をベンゼンスルホンアミド基に変換した化合物の合成とそのオレキシン受容体との結合親和性の評価結果が述べられている。この評価の結果、スルホンアミド上の置換基と 14 位水酸基との間に水素結合が生じ、それに伴い 6 位アミド側鎖が C 環の下方に配向してオレキシン受容体との相互作用が向上したという推察も述べられている。さらにこの結果を基に、塩基性窒素上の置換基をベンゼンスルホンアミド基とした D-ノルナルフラフィンに対しても 14 位水素置換体、14 位脱水体をそれぞれ合成し、それらの評価を行ったこと、およびそれらに対する考察と立体配座解析についても詳細が記述されている。

第 4 章では第 2 章および第 3 章の総括が述べられている。

審 査 の 要 旨

〔批評〕

学位論文審査会において、本学位論文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。

本学位論文の第 2 章「ナルフラフィン・D 環縮小ナルフラフィン誘導体の 14 位水酸基の立体配座及びオピオイド受容体、オレキシン受容体への親和性に及ぼす役割」については、木越教授より 14 位水酸基とアミド側鎖のカルボニル基との水素結合に関する質問があった。すなわち、計算上で水素結合があると推定するならば、IR でカルボニル基がシフトする、または、NMR で水酸基がシフトするなどの変化を確認できるはずであると意見があった。著者は、IR や NMR ではそのような水素結合の存在を確認してはいないという実験事実を述べ、計算は真空中で行っているが、NMR や IR の測定は溶媒中でおこなっていることから、再現できなかったのではないかと考えている旨を回答した。この回答に対して木越教授からは、計算上、化合物が受容体に結合するときはある程度安定な形で受容体にはまり込むと思うが、その安定配座は溶液中でも確認できると思う。全く NMR や IR では見えないのか？例えば、IR でカルボニル吸収の位置は水素結合の有無で $5\sim 10\text{ cm}^{-1}$ は異なると思うが実際どのくらいだったかと質問があった。これに対し著者は、IR に関しては正確な数値は覚えていないが、いずれも $1\sim 2\text{ cm}^{-1}$ 程度の違いしか無かったと回答した。木越教授からはさらに、IR は溶液中で測定しているのかと質問があった。著者は、固体でも液体中でもどちらも確認したが、水素結合を示すシフトは確認できなかったと回答した。鍋島特命教授からも同様に水素結合に関する質問があった。すなわち、実際の活性評価ではバッファ中などの夾雑物が多い中で行っていると思うので、計算科学は目安としての結果でしかない

ので仕方のない部分もあると意見があった。またそれと同時に、水中で NMR 測定を行ったことがあるかと質問があった。これに対して著者は、活性評価に提出したサンプル(塩)は水中でも測定を行ったが、やはり水素結合を支持する結果は得られていないと回答した。笹森教授からは、6 位のアミド側鎖に関してアミド結合の向きやフラン環の向きも重要だと思うが、スライドの図と配座解析結果のモデルでは逆を向いている場合があると指摘があった。また、そのアミドのローテーションバリアはどのくらいか、フラン環のカルボニル基とオレフィンが繋がっている部分のローテーションバリアはどの程度かという質問があった。これに対して著者は、ローテーションバリアのエネルギーについては明確には答えられないと回答した。一方で、図をシスアミドで記載している理由は、NMR によりシスアミド体が主生成物であることが分かっているからであると回答した。

本学位論文の第 3 章「D 環縮小ナルフラフィン誘導体の 16 位スルホンアミド基と 14 位水酸基の立体配座とオレキシン受容体への親和性に対する役割」については、鍋島特命教授より、配座計算のエネルギーの差が 2 kcal/mol 程度だが、このエネルギー差だと平衡が違えばそれなりに片方に片寄る。例えば、塩が入っている程度でも結果が変わってしまう。現段階では第一ステップとしてこの計算結果で良いと思うが、結合前の状態と結合した際にエネルギーが変わるのでその時にどうなるかという事、また、どこどこが相互作用しているのか、といった点について考察した上で計算を行わなければいけない、と指摘があった。また、現段階では博士論文研究で明らかにした計算結果をもとに、今後はどのような分子設計をしていけば良いのかという研究方針について質問があった。著者は、オレキシン受容体リガンドに関しては、16 位の置換基は D 環の上方に、6 位側鎖は C 環の下方に配向することが重要であることがわかっているため、今後はそれらの側鎖の配向を、置換基などを利用することで固定するといった分子設計ならば、結合親和性は向上するのではないかと考えていると回答した。

また、第 2 章、第 3 章に関わらず、本博士論文で行った計算結果の取り扱いについては、3 名の先生からそれぞれ意見があった。木越教授からは、計算をどのような手法で行っているかを学位論文に記載しないといけないのではないかと、MOE で行えば力場などは考慮しなくてもよいのかと質問があった。これに対して著者は、学位論文では引用の部分にそれぞれ記載している旨を回答した。鍋島特命教授からは、dielectric constant が 80 だから水中だと思うが、実際の活性評価は水溶液中で行っているのかと評価系に関する質問があった。著者は、オピオイド受容体結合試験についてはサンプルを塩化して水溶液中で測定しているが、オレキシン受容体結合試験については DMSO 溶液を希釈して行っていると回答した。笹森教授からは、配座解析は最安定構造から 2 kcal/mol という事だが、それはローカルミニマムかグローバルミニマムかどちらかと質問があった。著者は、安定構造を計算して最安定配座を導き出し、そこから 2 kcal/mol の結果であると回答した。これに対して笹森教授から、全ての配座を考え、バリアを考えずにモンテカルロみたいに色々なところから計算を始めて構造を導き出しているのかと質問があった。著者は、いくつかの初期構造を与え、そこから最安定配座を計算していると回答した。また笹森教授より、アミドのシスとトランスのエネルギー差は計算で分かっているかと質問があった。著者は、2 kcal/mol 以内の個々の配座解析は確認したが、アミドの異性化が起こるエネルギー差は一定ではないので正確なエネルギー差は分からなかったと回答した。笹森教授からは、危険なのは全体の最安

定配座を見たとしても、そこから 2 kcal/mol のバリアを超える違う異性体のところは見えていないことになる。ローカルミニマム間の比較ができていないので、そこがもし溶媒和によって変わると議論が変わることになるので、そこで実験と整合性が出ていないのではないかと思う。よって、博士論文ではどのように計算したかを引用するだけでなく、こういう意図でこのようなことを知るためにこの計算を行った、ということを書き添えておくべきではないかと思う、と意見があった。

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 4 年 2 月 17 日、数理物質科学研究科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。