

氏名	日野 翼
学位の種類	博士（理学）
学位記番号	博 甲 第 10206 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	Novel rearrangement reaction of morphinan derivatives and Design and synthesis of novel naphthalene-type orexin 2 receptor agonists (モルヒナン誘導体の新奇転位反応と新規ナフタレン型オレキシン 2 受容体作動薬の設計及び合成)
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 市川 淳士
副査	筑波大学教授 博士(理学) 笹森 貴裕
副査	筑波大学准教授 博士(農学) 宮前友策 (生命環境科学研究科)

## 論 文 の 要 旨

審査対象論文は、モルヒナン誘導体の新奇転位反応と新規ナフタレン型オレキシン 2 受容体作動薬の設計及び合成に関して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、薬物分子が薬理作用を示すためには受容体等の標的分子に結合する必要があることから、創薬研究においては、その薬物分子の活性立体配座を解明することが重要であると述べられている。

第 2 章「モルヒナン骨格に特異な Baeyer-Villiger 型酸化を介した新奇転位反応」においては、オピオイド受容体とその創薬研究について述べ、特に、副作用の無い鎮痛薬を開発するためには  $\kappa$  オピオイド受容体 (KOR) 選択的作動薬の創製が重要であることを最初に述べている。次に著者は、本研究の過程で偶然にもモルヒナン骨格に特異的な Baeyer-Villiger 型酸化を介した新奇転位反応を見出し、その反応生成体が研究目的である KOR 選択的作動薬の創製に利用できる分子骨格であると判断したことを記述している。そして、反応条件の検討、基質の検討を詳細に行った結果、酸素雰囲気下、水酸化カリウムと加熱還流条件の下で進行する本転位反応の推定反応機構を提唱し、本反応がモルヒナン骨格を基盤とした KOR 選択的作動薬を創製する際には有用な反応であると結論付けている。

第 3 章「新規ナフタレン型オレキシン 2 受容体作動薬の設計と合成」においては、オレキシン受容体を標的とする創薬研究、特にオレキシン 2 受容体 (OX<sub>2</sub>R) 選択的作動薬は過眠症の一種であるナルコレプシーの治療薬として期待されていることについて述べられている。次に、著者が

所属する研究室で見出した OX<sub>2</sub>R 選択的作動薬 YNT-185 や 1,3,5-トリオキサアザトリキナン骨格を有する OX<sub>1</sub>R 選択的及び OX<sub>1</sub>R/OX<sub>2</sub>R 非選択的拮抗薬の構造を参考に、平面的なナフタレン骨格を基盤としたリガンド設計について記述し、その構造活性相関研究を経て OX<sub>2</sub>R 選択的作動薬 (EC<sub>50</sub> = 148 nM for OX<sub>1</sub>R, EC<sub>50</sub> = 9.21 nM for OX<sub>2</sub>R) を創製したことが記述されている。また、近年報告されたリガンドと OX<sub>2</sub>R のドッキング計算を基に、著者が合成した OX<sub>2</sub>R 選択的作動薬についてもドッキング計算を行った結果、報告されているリガンドと同様の結合様式である可能性についても述べられている。

第 4 章では第 2 章と第 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「モルヒナン骨格に特異な Baeyer-Villiger 型酸化を介した新奇転位反応」については、市川教授、笹森教授から核心を突いた多くの質問と意見があった。市川教授からは、ビシクロ環に二重結合の無い化合物で *m*CPBA 酸化をすると 7 員環ラクトンが生成するという研究報告に対して、著者の条件 (KOH, O<sub>2</sub>, reflux) ではどうなるか? という質問があった。これに対して著者は、実際に実験を行ったが同様の化合物は得られず他の化合物が生成したこと、その化合物はおそらくケトン **2** の α 位で酸素が反応してジオキセタン経由で開裂したような化合物であると推測している旨を回答した。一方、推定反応機構について実験事実との整合性は取れているかという質問に対しては、著者は、原著論文にて推定反応機構を発表済みではあるもののその仮説を証明するだけの実験を行っていなかったため、確証を持った回答をすることは出来なかった。また市川教授からは、研究目的として C 環上方に側鎖が伸長した化合物の合成があり、今回見出したカルボン酸とケトラクTONは、同じ上方でも少し角度が異なるような気がするということ、および、今後の研究展開 (誘導体合成と評価) についても質問があった。著者は、実際に誘導体は合成済みであり、特許の関係上結果を開示出来ないが有望なリガンドは見つかっているということ、そして研究当初の目的であった副作用の少ない κ オピオイド受容体作動薬の開発にも期待が出来るということを回答した。また、笹森教授からも反応機構に関する質問があった。すなわち、Baeyer-Villiger 型反応の最初に三重項酸素が反応しているならばどのような反応機構かという質問や、反応機構を解明する上で重要中間体である 7 員環ラクTONを単離できていないことに対する質問があった。著者は、過酸化水素が発生しているという推定反応機構と共に、その反応機構を支持する実験結果を併せて提示することで回答したが、市川教授の質問に対する回答と同様、確証を持った回答をすることは出来なかった。

本学位論文の第 3 章「新規ナフタレン型オレキシン 2 受容体作動薬の設計と合成」については、市川教授から、YNT-185 誘導体や 1,3,5-トリオキサアザトリキナン骨格からナフタレン誘導体に誘導した分子設計について、そんなに単純に(見えるような)距離や角度合わせで有望なリガンドを見つけるという手法は創薬業界で頻繁に行われるものなのかという一般的な創薬研究に関する質問があった。これに対し著者は、必ずしも今回のような分子設計が適用できるわけではないが、ある程度はドッキング計算などが参考になるし、昔から行われているリガンド探索手法の一つであると回答した。また、笹森教授からは *N*-メチル

アミド誘導体の立体化学では *cis*-アミドの方が安定であるという著者の考察に対し、それがどこの水素結合が関与しているのか、また計算に頼らず、低温 NMR などを実験的に確認することはできないのかと質問された。これに対し著者は、*N*-メチル体のアリアルアセトアミドの X 線結晶構造解析の結果が報告されており、*N*-メチル体では *cis*-体が安定であるという報告例があることを述べた。また、ナフタレンの 2 位にメチル基がある基質を例に挙げ、実際に NOESY で立体化学を確認済みであることを回答した。また、第 2 級アミド体では *trans*-アミド構造をとっていることを確認していることも回答した。なお、宮前准教授も笹森教授と同じ疑問を抱いていたが、著者の回答に納得をした。

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 4 年 2 月 14 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。