

氏名	中嶋 龍		
学位の種類	博士（理学）		
学位記番号	博甲第 7648 号		
学位授与年月日	平成 28 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	Design and Synthesis of Opioid Receptor Type Selective Ligands with a Propellane Skeleton and Their Pharmacologies (プロペラン骨格を有するオピオイド受容体タイプ選択的リガンドの設計・合成およびその薬理作用)		
主査	筑波大学教授	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	筑波大学教授	理学博士	木越英夫
副査	筑波大学教授	理学博士	市川淳士

論 文 の 要 旨

オピオイド受容体には三つのタイプ(μ 、 δ 、 κ)が存在し、それぞれ鎮痛作用に関与している。モルヒネに代表されるオピオイド系薬物は、その依存性が問題とされているが、それは μ 受容体に起因し、 κ 、 δ 受容体には依存性はないと考えられている。そのため、 κ 、 δ 選択的化合物は依存性のない鎮痛薬として有望と考えられ、その創出が待たれている。 κ 受容体選択的作動薬の既存薬としては、ナルフラフィン塩酸塩が腎透析患者への難治性掻痒症治療薬として使用されている。ナルフラフインは世界初の依存性を分離したオピオイド系医薬品として注目を集めているが、その一方でナルフラフインは、その鎮痛用量において、鎮静作用を発現するため、術後疼痛の治療薬としての適用は断念している。そのため、ナルフラフインよりも鎮静作用の少ない κ 選択的作動薬の創出が待たれている。また、 δ 受容体選択的作動薬で現在上市されている既存薬はなく、 δ 選択的作動薬の創出も待たれている。筆者は、前任者が合成法を見出した κ 選択的プロペラン型化合物の κ 受容体への親和性が弱いことに着目し、その原因をプロペラン型化合物が、二つの立体配座(伸長型配座、屈折型配座)を取るためと仮説を立てた。そして、既存薬である κ 選択的作動薬ナルフラフインの推定活性立体配座を考慮した結果、プロペラン型化合物の屈折型配座が κ 受容体に対して、活性立体配座だと推定した。以上の仮説を検証するために、筆者はプロペラン型化合物の屈折型配座がエチレン架橋により固定された五環性プロペラン型化合物を設計し、その合成を行い、オピオイド受容体結合試験を行った。その結果、得られた五環性プロペラン型化合物は κ 受容体に対して、高い親和性と選択性を示した。この結果より、仮説通り κ 受容体に対して、プロペラ

ン型化合物の屈折型配座が活性立体配座であることが支持された。そこで筆者は、さらなる κ 選択性や親和性の向上を期待して、得られた五環性プロペラン型化合物に κ 選択性に重要と考えられているアミド側鎖を導入することとした。得られたアミド誘導体は、これまで合成されたプロペラン型化合物の中で最も高い κ 選択性を有し、既存薬であるナルフラフィンと比較して、約7倍高い値であった。この理由として、ナルフラフィンは分子内相互作用によりアミド側鎖が C 環の上方に配向した時に、 κ 受容体に対して活性立体配座になると考えられているが、五環性アミド誘導体では、そのリジッドな環構造により、アミド側鎖が常に上方に局在しており、そのためナルフラフィンよりも高い κ 選択性を示したと考えられた。また、得られた五環性アミド誘導体の κ 受容体作動活性を評価した結果、フルアゴニスト活性を有していることが示された。次に、五環性アミド誘導体がナルフラフィンよりも鎮静作用の少ない鎮痛薬として適用可能かどうか検討するために、まずマウス酢酸ライジング酢酸により鎮痛活性を評価した。その結果、五環性アミド誘導体は用量依存的に鎮痛活性を発現し、また標準的 κ 受容体拮抗薬である *nor*-BNI がその鎮痛活性を抑制したことから、五環性アミド誘導体は κ 受容体に起因する鎮痛活性を有していることが示された。次に、鎮静活性をマウス自発運動試験により評価した結果、ナルフラフィンと比較して鎮痛作用の発現用量よりかなり高用量でなければ鎮静作用を発現しないことが示された。そして、ナルフラフィンと五環性アミド誘導体のそれぞれの鎮痛作用と鎮静作用の分離比を算出した結果、五環性アミド誘導体はナルフラフィンよりも分離比が2.4倍改善した。この2.4倍の改善は、ナルフラフィンが鎮痛薬として適用するには、わずかに鎮静作用を分離が不足していたことを考慮すると、十分な改善であると言える。以上、筆者はプロペラン型化合物の屈折型配座を固定することで、ナルフラフィンよりも κ 選択性が高く、鎮静作用を分離した κ 選択的作動薬の創出を達成した。

また、筆者は κ 選択的作動薬だけでなく、 δ 選択的作動薬にも興味を持ち、プロペラン型化合物を用いて、 δ 選択的作動薬の創出も試みた。その詳細を以下に記す。近年、 δ 選択的拮抗薬 NTI と δ 受容体との複合体の X 線結晶構造解析が報告され、その結合様式が解明された。そこで、筆者は NTI の本来活性発現に必要なメッセージ部位を4,5-エポキシモルヒナン骨格からプロペラン骨格に変換した時に、 δ 受容体に対する親和性や選択性がどのように変化するか興味を持ち、プロペラン型インドール誘導体を合成し、そのオピオイド受容体結合試験を行った。その結果、プロペラン型インドール誘導体は δ 受容体にほとんど結合を示さなかった。そこで筆者は、その親和性の極端な低下の原因を検討することとした。プロペラン型化合物は、二つの立体配座(屈折型配座、伸長型配座)を取る可能性があり、NTI と δ 受容体の X 線結晶構造解析における結合様式を考慮すると、伸長型配座が δ 受容体に対して活性立体配座だと考えた。この仮説を検証するためコンピューターにより分子ドッキング計算や安定立体配座を行った結果、プロペラン型インドール誘導体は、 δ 受容体と結合するためには伸長型配座を取る必要があるが、エネルギー的に屈折型配座が非常に安定であることが示唆された。そこで、これまでの δ 受容体選択的拮抗薬から作動薬創出の際の分子設計を参考に、インドール環を水素結合可能なローンペアを有するキノリン環に変換し、 δ 受容体との水素結合により有利な伸長型配座が安定化されるように分子設計を行った。そして、プロペラン型キノリン誘導体に対して、分子ドッキング計算などを行った結果、水素結合による相互作用や相当な結合エネルギーの安定化が示されたので、実際にプロペラン型キノリン誘導体を合成することとした。得られたプロペラン型キノリン誘導体は、予想通り高い δ 親和性、選択性そして作動活性を示した。以上のように、筆者は、インドール環とキノリン環の水素結合可能なローンペアの有

無の違いを利用して、高い δ 親和性、選択性、作動活性を有するプロペラン型化合物の創出に成功した。

以上の内容を要約すると、本論文では依存性のないオピオイド系鎮痛薬の開発を目的に、プロペラン型化合物の二つの立体配座(屈折型配座、伸長型配座)をそれぞれ安定化させる分子設計を行い、オピオイド κ 受容体選択的作動薬とオピオイド δ 受容体選択的作動薬の創出をそれぞれ達成した。

審 査 の 要 旨

〔批評〕

上記論文の要旨に記述されているように、本人はメディシナルケミストとしての能力をいかんなく発揮し、オピオイド κ 選択的作動薬及び δ 選択的作動薬を独創的なアイデアで設計・合成した。この設計化合物は今までに類の無いプロペラン骨格を有しており、その化合物の独創性は評価が高い。さらに、世界中の研究者が達成することができなかった κ 受容体選択的作動薬と δ 選択的作動薬の両方を同じプロペラン骨格を用いて成し遂げた。これらの化合物の κ 、及び δ 選択性、活性ともに群を抜いており、既存の薬物よりかなり優れたものであった。本人はこの3月で博士課程を修了し、海外留学に出かけるため、このプロジェクトの継続はできないが、これらの両作動薬は非常に優れたリード化合物と考えられるため、学外の会社との共同研究で開発段階まで進展できる可能性を有している。

以上のように、本人の業績は博士課程の学生として非常に高いものと評価でき、製薬会社の研究者として開発化合物の創出に貢献したと同様な評価を与えられるもので、博士の学位に十分値するものと考えられる。

〔最終試験結果〕

平成 28 年 2 月 12 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。