

氏名	小山 恭章
学位の種類	博士（理学）
学位記番号	博甲第 8948 号
学位授与年月日	平成 31 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	Study of antitrichomonal activity of BNTX derivatives and Favorskii-type rearrangement of the 4,5-epoxymorphinan skeleton (7-ベンジリデンナルトレキソン誘導体の抗トリコモナス活性発現機序の検討、及び、新奇 Favorskii 型転位反応に関する研究)
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 工学博士 鍋島達弥
副査	筑波大学准教授 博士(理学) 湊辺耕平
副査	筑波大学准教授 博士(工学) 吉田将人

論 文 の 要 旨

審査対象論文は、 δ オピオイド受容体拮抗薬 7-ベンジリデンナルトレキソン (BNTX) が抗トリコモナス活性を有することの発見に端を発し、種々の BNTX 誘導体を合成してそれらの抗トリコモナス活性試験やオピオイド受容体との結合親和性の評価実験を行い、抗トリコモナス活性発現の作用機序について考察を行ったものである。また、本学位論文の後半では、BNTX 誘導体合成の過程で発見した新奇転位反応の反応機構について考察を行い、さらに、転位成績体のオピオイド受容体結合親和性試験の結果についても記述している。

第 1 章では、研究背景と本研究の意義が述べられている。BNTX がクロロキン耐性マラリアに対して耐性解除活性を示すという過去の研究報告について解説を行い、次の研究標的にトリコモナス原虫を選択した動機として、トリコモナス原虫がマラリア原虫と類似した抗酸化機構を有しているという科学的背景と、トリコモナス感染症の危険性、及び、新しい作用機序の薬物の開発が望まれているという近年の社会的背景を挙げている。

第 2 章では、BNTX 誘導体の効率的な合成法の開発とそれを利用した種々の誘導体合成について記述している。また、それら誘導体の抗トリコモナス活性試験の結果、及び、オピオイド受容体 (μ 、 δ 、 κ) との結合親和性の評価結果についても記述している。それらの実験結果から、BNTX 誘導体の抗トリコモナス活性発現に重要な因子は、(1) 生体内のチオールを捕捉する部位と考えられる Michael 受容体 (不飽和二重結合) の存在と、(2) 単一のモルヒナン分子構造、の両方が重要であると結論付けている。この結論は、第 1 章で説明した過去に報告されている研究成果、すなわち、薬物耐性マラリアの耐性解除活性に重要な因子は、(1) 生体内のチオールを捕捉する部位と考えられる Michael 受容体 (不飽和二重結合) の存

在と、(2) δ オピオイド受容体拮抗作用の両者であるという結論とは、部分的に異なるものであると記述している。また、ヒトの臍トリコモナス *T. gagingalis* だけではなく、リスザルの腸内寄生虫 *T. mobilensis* を評価対象としても抗トリコモナス活性試験を実施しており、その結果、既存薬メロニダゾールは両方の原虫に対して強い殺活性を示したが、一方で、BNTX やその誘導体(4-iodo-BNTX)は *T. mobilensis* には全く殺活性を示さなかったと記述している。そしてこの結果は、BNTX 誘導体の作用機序が、既存薬メロニダゾールとは異なる作用機序であることを示す有力な根拠の一つであると結論付けている。

また、本学位論文の第 3 章では、BNTX 誘導体合成の過程で発見した、4, 5-エポキシモルヒナン骨格に特有の新奇転位反応についても記述している。通常、BNTX 誘導体は、ナルトレキソンの 6 位ケトンと各種アルデヒドを縮合させることで合成することができるが、2-ピリジンカルボキシアルデヒド、及び、構造類似のアルデヒドとの反応に限っては、そのような縮合反応は進行せず、モルヒナン骨格の C 環が 5 員環に環縮小した新奇化合物(メチルエステル誘導体やスピロラクトン誘導体)が生成することを明らかにしている。さらに、その反応が進行するための反応条件や基質の適用範囲について詳細に検討を行っており、その結果、この C 環縮小反応は、4, 5-エポキシ環(E 環)により誘起された C 環の平面性と 5 位水素の酸性度向上に起因する、新奇 Favorskii 型の転位反応であると考察している。また、3 位フェノール性水酸基をメチルエーテルとした化合物ではスピロラクトン誘導体の生成比率が著しく向上したが、この実験事実について推定反応機構を基に考察を加えている。さらにスピロラクトン誘導体自体は、新たに生じた不斉点が(R,R)-体の化合物と(S,S)-体の化合物(本論文中の化合物 7 と化合物 8)が生成するが、常に(R,R)-体が主生成物となる理由、及び、両不斉点が trans 配置の化合物が生成しない理由についても、実験結果と推定反応機構に基づく考察を行っている。一方、Favorskii 型転位反応で進行していることを示す有力な根拠として、反応系中の IR 測定の結果を提示している。すなわち、反応進行中、 $1832\sim 1874\text{ cm}^{-1}$ 付近に小さい 3 つの吸収帯が継続的に検出されていることを確認し、DFT 計算による予測吸収帯との比較も踏まえた上で、これらの吸収帯は、Favorskii 転位反応の反応中間体に見られる歪みの大きいシクロプロパノン骨格のカルボニル基に拠る吸収帯であると結論付けている。さらに、これらの転位反応生成体(本論文中のメチルエステル体 6 とスピロラクトン体 7)、及び、スピロラクトン体 7 の片方のピリジン環を還元した化合物 42 について、オピオイド受容体結合試験を行っている。その結果、メチルエステル体 6 は極めて高い κ オピオイド受容体親和性を示し、スピロラクトン体 7 は δ オピオイド受容体への結合選択性が非常に高い化合物であったことを報告している。また同時に、化合物 42 のオピオイド受容体との親和性が大きく低下していることから、スピロラクトン体 7 において還元されたピリジン環は、オピオイド受容体との重要なファーマコフォアの一つであると考察している。

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。

本学位論文前半に関しては、鍋島教授より「抗トリコモナス活性発現に関係する因子として、チオール捕捉能とモルヒナン構造が重要だということだが、実際のチオールの化学反応性は確認したのか？予想されるチオール反応性は抗トリコモナス活性値と相関していない箇所も見受けられる」という指摘を受けた。これに対し著者は、チオールの付加の反応性は実験的に検討していること、チオールの付加は可逆的ということもあり確かに活性値と完全には一致しないことを回答した。鍋島教授には、第 3 の要因もあるかもしれないし、難しい研究課題であると評価された。淵辺准教授には「Michael 受容基が立体障害の影響を受けるのであれば、ベンジリデン基が無置換のエキシメチレンならば、抗トリコモナス活性も上昇するのではないかと指摘を受けた。これに対し著者は、そのような化合物は二量化等が進行するため実際に合成するのは困難であると回答した。吉田准教授には、還元型 BNTX のオピオイド受容体拮抗作用やチオール付加体の拮抗作用について質問を受けた。これに対し著者は、還元体のオピオイド受容体との結合親和性は低下していないという実験事実を示し、抗トリコモナス活性における共役二重結合の重要性を回答した。また、チオール付加体は可逆反応による生成物なので不安定であり、活性試験を実施していないことについても回答した。

本学位論文後半に関しては、鍋島教授より、反応系中の IR 測定において $1832\sim 1874\text{ cm}^{-1}$ に確認されたピークは何かと質問を受けたが、反応系中に生じていると考えられるいくつかの不安定な中間体であると回答した。また、それに続く測定条件に関する質問(封管測定や反応濃度等)に対しても実験事実に基づき適切に回答を行った。鍋島教授には、反応においては塩基の当量だけではなく、濃度によってもおそらく結果は変わる可能性があるかと指摘を受けた。淵辺准教授には、「ReactIRの結果において、メチルエステル体が生成し始めた後にビシクロラクトン体が生成し始めたように見えるが、推定反応機構からは矛盾しているように見える」と指摘された。これに対し著者は、実験事実としてビシクロラクトン体はメチルエステル体に変換可能であったが、その逆は進行しなかったことを言及した。この件についても鍋島教授には、ReactIRの測定濃度が本来の反応条件とは異なるため、推定する反応機構以外の機構が存在する可能性を指摘された。吉田准教授には、転位反応の条件検討で塩基としてナトリウムメトキシドを用いた際にメチルエステル体があまり生成していない理由について質問された。これに対し著者は、検討の段階では 1 当量しか用いていなかったことを挙げ、3 位のフェノール性水酸基の水素を引き抜くのにほとんど使われたためではないかと考察を述べた。また、本章の最後に記述されているピリジン環を片方還元した化合物のオピオイド結合試験の結果に関連して、ヘテロな γ ラクトン体(BNTX 中間体に別のアリアルアルデヒドを作用させて合成した化合物)のオピオイド結合試験の結果についても興味があるとコメントされた。

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〕

平成 31 年 2 月 8 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。