

氏名	谷田 誠浩
学位の種類	博士（理学）
学位記番号	博甲第 9368 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	

Design and synthesis of selective orexin 1 receptor antagonists with a morphinan skeleton and novel rearrangement reaction of morphinan skeleton
(モルヒナン骨格を有するオレキシン 1 受容体選択的拮抗薬の設計・合成及びモルヒナン骨格の新規転位反応)

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 理学博士 市川淳士
副査	筑波大学准教授 博士(工学) 吉田将人
副査	筑波大学准教授 博士(農学) 宮前友策

論 文 の 要 旨

審査対象論文は、オレキシン 1 受容体に対して高選択的に拮抗活性を示すモルヒナン化合物の創出研究とモルヒナン骨格上での新規転位反応に関する研究について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。モルヒナン骨格は極めてドラッグライクな骨格であり創薬研究において非常に重要であること、また、モルヒナン骨格上での特異な転位反応の報告例も多く、モルヒナン化合物は有機化学反応的にも魅力的であることが述べられている。

第 2 章では、モルヒナン骨格を基盤とした新規オレキシン 1 受容体選択的拮抗薬の設計・合成と薬理評価について記述している。まず、創薬ターゲットであるオレキシン受容体について解説されており、その中でもオレキシン 1 受容体選択的拮抗薬を創製することの意義や他の研究グループの報告について詳細に記述している。そして、オレキシン受容体と κ オピオイド受容体との関係に興味を持ち、モルヒナン骨格を有する各種オピオイド受容体リガンドのライブラリーを用いてオレキシン受容体評価系に対してスクリーニングを行った結果、 κ オピオイド受容体選択的作動薬ナルフラフィンがオレキシン 1 受容体に対して選択的に拮抗作用 (OX_1R : $K_i = 250$ nM, OX_2R : not active) を示した為、本研究に着手したという経緯が記載されている。また、本研究の目的は、ナルフラフィンを基盤として、①オレキシン 1 受容体拮抗作用の向上、②オピオイド受容体作動活性の減弱、③水溶性化合物への誘導体化であると明記されている。構造活性相関研究および構造最適化研究においては、3 位のフェノール性水酸基、17 位窒素上の置換基、

6 位のアミド側鎖について検討を行い、その結果、上記 3 項目を満たす新規オレキシン 1 受容体選択的拮抗薬 **96** (公聴会発表資料では化合物 **50a** の 2 硫酸塩; OX₁R: K_i = 1.36 nM, OX₂R: not active) の創製に成功したことを記述している。また、2 章の後半では動物実験の結果も記しており、化合物 **96** は、モルヒネ依存マウスの禁断症状のうち特に顕著な行動である、①高所からの飛び降り、②下痢症状、③体重減少をそれぞれ有意に抑制したことを明らかにしている。よって、本化合物 **96** は、現時点では副作用が無く、血液脳関門透過性を有する薬物依存症治療薬として期待されるものであると考察している。

第 3 章では、アリールモルファン骨格を有する新規転位反応とその生成物の薬理評価について記述している。テバイン誘導体における Diels-Alder 反応の検討の過程で、ヨウ化亜鉛存在下、2-クロロアクリロニトリルとの反応を行ったところ、目的の環化付加体は得られず新規な転位生成物が得られることを明らかにしている。この転位生成物は、5-アリールモルファン誘導体がエチレン架橋により骨格固定された化合物とみなすことが出来るが、過去に報告されている 5-アリールモルファン誘導体はいずれも μ オピオイド受容体と親和性を有しており、エチレン架橋された本転位生成物の活性に着目したことが記載されている。本章では本転位反応のメカニズムについての検討と考察が記載されており、さらに 5 つの誘導体を合成してオピオイド受容体結合試験を行った結果、4 つの誘導体が κ オピオイド受容体に選択的な親和性 (特に化合物 **111** (公聴会発表資料では化合物 **60**) は K_i = 16.6 nM (KOR)) を示したことを明らかにしている。また、合成したアリールモルファン誘導体の中にはオレキシン 1 受容体と 2 受容体に拮抗作用を示す化合物も 2 つ見出されており、オレキシン受容体と相互作用するアリールモルファン誘導体を本研究にて初めて見出したと記述している。

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、市川教授より「シクロプロピル基のついたアミドやスルホンアミドを合成しているがどのような狙いか」と質問を受けた。これに対し著者は、ナルフラフィンのようにシクロプロピルメチル基の構造を模倣したものであり、電子求引性基を 17 位窒素上に導入したような化合物を指向して合成しており、アミドの場合はカルボニル基、スルホンアミドの場合はスルホニル基がシクロプロピルメチル基のメチレン部分に相当するように設計していると回答した。また、市川教授には学位論文全体を通じた質問として「シクロプロピルメチル基にそもそもどのような効果があるのか」と質問を受けた。著者は、17 位窒素の塩基性を向上させること、オピオイド受容体においてはアスパラギン酸残基とイオン結合するために 17 位窒素の塩基性は重要であることを回答したが、「シクロプロピルメチル基が窒素の電子供与を強めるという役割を持っているのか疑問に思う」と指摘を受けた。これに対し著者は、共鳴安定化構造を取ることを説明したが、図等を用意しておいた方がより適切な説明が出来たかもしれない。吉田准教授には「オレキシンリガンドの創製研究の中のオピオイド受容体結合試験 (公聴会資料 15 枚目) において、化合物 **42c** (公

聴会の番号、以下同)を選んだ理由」について質問を受けた。著者は、「本来はオレキシン受容体拮抗活性が最強の化合物 **42a** の評価を行うべきだとは思いますが、評価試験へのサンプル量が足りず、やむを得なく量的供給が十分だった **42c** を用いたと説明した。「**42a** はオピオイド受容体に結合しないのか」とも問われたが、実際にアッセイを行えていないので明確な回答は出来ない、と回答した。また、「(本研究で見出した) **50a** が開発化合物であるということだが、この後に検討すべきことは何か」と質問を受けた。これに対し著者は、薬物動態や毒性試験が次の課題であり、この段階で問題が生じた場合はそれらの改善に向けたさらなる構造最適化研究が必要であると回答した。宮前准教授には 3 位のフェノール性水酸基の置換基について質問を受けた。すなわち、「メキシ基が一番有効であると結論付けているが、これは膜透過性等の問題か、それとも受容体との結合において重要なのか」「メキシでは無く、メチル基やエトキシ基などでは活性はどのように変わるか」という質問であった。これに対し著者は、計算科学的には 3 位水酸基側に脂溶性のポケットが存在していると推定されているので、受容体との結合において 3 位メキシ基が重要であること、また、3 位に直接フェニル基がついた化合物(博士論文では掲載していない)でもある程度拮抗活性を有する事から、宮前先生が御指摘されるような誘導體も活性を示す可能性が十分にあると回答した。

本学位論文後半に関しては、市川教授より「転位反応生成物の **51**、**53**、**54** の比はなぜ決まるのか、平衡関係にあるのならば安定性についてエネルギー計算を行ったか」と質問を受けた。これに対し著者は、計算は行っていないことと、実験事実として化合物 **54** を中間体とした平衡が存在するのではないかと回答した。また、「亜鉛以外のルイス酸を用いた場合」「単純なプロトン酸での検討は行っているのか」と質問を受けた。これに対しては、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 、 TiCl_4 、 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ を用いて試みたが複雑な反応系になったこと、一方、化合物を塩化する際には塩酸で処理することもあるが、この場合は転位反応が起こらなかったことを述べた。吉田准教授には、「ジアステレオ混合物 **66** の構造変換や単離は試みたことがあるか」「**66** の再結晶は試したか」を問われた。これについて著者は、予備資料を利用して、順次官能基変換を行い、para-トリフルオロベンゼンスルホンアミド基をフェノール性水酸基と塩基性窒素の両方に導入した化合物を合成して再結晶することにより、ジアステレオマーのどちらが主生成物かを確認したこと、および、**66** 自体はどうしても再結晶することができなかったことを述べた。

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。