

学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 甲 第 1017 号	氏 名	林田 康平
論文審査担当者	(主査) 北里大学 教授 長光 亨 (副査) 北里大学 教授 供田 洋 (副査) 北里大学 教授 藤井 秀明 (副査) 北里大学 教授 牧野 一石    		
〔論文題目〕 「オキサアザトリシクロデカン構造を有するオピオイド δ 受容体選択的作動薬と合成およびその構造活性相関研究」 〔論文審査結果の要旨〕 モルヒネに代表されるオピオイド化合物は強力な鎮痛作用を有し、重篤な疼痛に対する治療には必須の薬物であるが、薬物依存性等の副作用も併せ持つことが知られる。オピオイドによる薬物依存性等の副作用がオピオイド受容体 (μ、δ、κ の三タイプが存在する) の中の μ 受容体に由来することが明らかにされて以来、モルヒネ様の副作用のない鎮痛薬の標的として κ および δ 受容体が注目されてきた。 林田氏は、当初 κ 作動薬のリード化合物 KNT-63 の構造活性相関を検討する目的で、鍵反応であるオキサビシクロ[2.2.2]オクタン骨格構築反応の収率改善を検討していた際、オキサアザトリシクロデカン構造を与える新規転位反応を見出した。新規転位反応については詳細な検討を行い、反応機構を提唱するとともに、大量合成に対応可能な反応経路も確立した。また、転位生成物が中程度ながらもオピオイド受容体に結合することを見出した。 オピオイド化合物においては、一般的にフェノール構造が重要なファーマコフォアとして知られている。しかし、転位生成物はフェノール性水酸基がメチル基で保護されており、また脱メチル化するとカテコール構造を生じ不安定な構造になることが推測された。そこで、メチレン架橋を導入することにより、脱メチル化してもカテコール構造が生じない化合物設計を行い、設計化合物を合成し、δ 受容体選択的な作動活性を示すことを見出した。 先の設計化合物は選択的な δ 作動活性を示すものの、その作動活性 (efficacy) は弱かった。林田氏は、この原因は導入したメチレン架橋にあるとの仮説を立案し、新たな化合物を設計・合成したところ、予想通り作動活性 (efficacy) の向上は認められたが、受容体選択性が低下する結果となった。そこで、先の設計化合物と新たな設計化合物とのハイブリッド型の化合			

物を設計・合成した。この化合物は、 δ 作動活性と選択性のバランスに優れており、新規 δ 作動薬の有望なリード化合物と期待される。

以上、本研究は、収率改善を指向した反応条件検討において見出した新規転位反応を基に、新規選択的 δ 作動薬を設計・合成したものである。化合物設計は構造活性相関情報に基づいた深い考察と十分なメディシナルケミストリーに関する知識に基づき実施されており、設計化合物の構造も独創性に富んでいる。得られた δ 作動薬は、 δ 受容体を介した薬理作用の研究ツールとしてだけでなく、創薬のための有望なリード化合物になることも期待され、博士（薬学）の学位に十分値するものと判断し、学位審査を合格と判定した。