

学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 甲 第1019号	氏 名	和田 直久
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授 牧野 一石 (副査) 明治薬科大学教授 古源 寛 (副査) 北里大学教授 長光 亨 (副査) 北里大学教授 藤井 秀明    		
〔論文題目〕 「1, 3, 5-トリオキサアザトリキナン骨格を有するヘテロトリマーの合成とその薬理作用」 〔論文審査結果の要旨〕 ツイン薬とは薬理作用を発現する二つのファーマコフォアユニットを共有結合で連結した分子であり、選択性の向上、作用の増強、またはデュアル作用の発現を目的とする薬物設計法の一つである。近年、ツイン薬は受容体ダイマーの研究ツールとしても用いられている。これに対して、一分子中にファーマコフォアユニットを三個有する化合物がトリプレット薬であり、ツイン薬よりも強力な作用増強、またはツイン薬では不可能である作用の増強とデュアル作用の同時発現が期待できる薬物設計法となるが、実例はほとんどない。和田氏の所属する研究室では 1, 3, 5-トリオキサアザトリキナン骨格を有するトリマーの合成法を見出しており、その合成法に従い合成されたホモトリマー（同一のファーマコフォアユニット三個からなるトリプレット薬）や対称キャップトリマー（同一のファーマコフォアユニット二個とエポキシメタノ構造を持つトリプレット薬）はユニークな薬理作用を示すことが明らかになっている。 和田氏は、1, 3, 5-トリオキサアザトリキナン骨格を有するトリマーの探索素子または薬理研究ツールとしての有用性を更に拡張する目的で、ファーマコフォアユニット一個とエポキシメタノ構造二個を持つトリプレット薬（ダブルキャップトリマー）および三種の異なるファーマコフォアユニットを持つトリプレット薬（完全ヘテロトリマー）を設計し、その合成を計画した。 ダブルキャップトリマーは、α-ヒドロキシア aldehid に対し段階的にグリコールアルデヒド単位を付加することにより合成した。更に、効率的な合成法を志向し、キャップ構造（エポキシメタノ構造）をジメチルキャップ構造（ジメチルエポキシメタノ構造）に変更することにより、ステップ数を短縮したダブルジメチルキャップトリマーの合成法を確立した。合成した化合物の中から、既存の非ペプチド性オピオイド化合物と比較して最も高い μ 受容体			

選択性を示す化合物を見出している。

完全ヘテロトリマーの合成については、反応機構の考察に基づき、二種の α -ヒドロキシアルデヒドを反応させる際、一方の α -ヒドロキシアルデヒドの水酸基を保護してヘテロオキサゾリンダイマーを合成し、脱保護したのちに第三の α -ヒドロキシアルデヒドを反応させることにより達成した。保護基の選択がポイントであり、PMB 基または MEM 基を用いることが重要である。更には、マイクロフローリアクターを用いて反応することにより、収率の向上にも成功している。

以上、本研究は、探索素子または薬理研究ツールとしての 1, 3, 5-トリオキサアザトリキナ骨格を有するトリマーの有用性拡張につながる化合物設計および合成法の確立に関するものである。化合物設計には独創性があり、また本合成法により得られるトリプレット薬は探索素子または薬理研究ツールとして種々の利用が期待できるものであり、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。