

学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第1402号	氏 名	渡邊 義一
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授 藤井 秀明 (副査) 明治薬科大学教授 古源 寛 (副査) 北里大学教授 牧野 一石 (副査) 北里大学教授 長光 亨 		
〔論文題目〕 「アザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格を有するオピオイド受容体リガンドの設計、合成およびその構造活性相関」 〔論文審査結果の要旨〕 オピオイド受容体は、μ、δ、κの3タイプに分類され、そのいずれもが鎮痛作用に関与している。代表的な化合物であるモルヒネは強力な鎮痛作用を発現すると同時に依存性等の重篤な副作用も示すが、いずれの作用もμ受容体を介した作用であることが明らかにされ、依存性等の副作用のない鎮痛薬の標的として、δまたはκ受容体が注目されてきた。選択的なκ受容体作動薬であるナルフラフィン[®]は腎透析患者に対する難治性そう痒症治療薬として上市されたが、いまだ臨床的に鎮痛薬として用いられているκ作動薬は存在しない。 ナルフラフィンに関しては詳細な構造活性相関が実施され、κ作動活性発現に必要な活性型立体配座が提唱されている。その推定される活性型立体配座を基に設計された化合物がオキサビシクロ[2.2.2]オクタン骨格を有するKNT-63であり、強いκ受容体親和性を示した。 渡邊氏は、κ受容体選択性または／および作動活性の向上を期待して、8位に置換基が導入可能なアザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格を有する化合物を設計した。また、κ受容体に作用するための重要な置換基と想定している7位アミド側鎖による影響の詳細な検討を計画した。 既知法により合成した14-アミノナルトレキソン誘導体に対し、KNT-63合成と同手法によるアザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格の構築を検討したが、目的物は得られなかった。そこで、TbsMICを用いた新規合成法を確立した。また、新規合成法検討の過程において見出したイミノ体を原料に、7位に置換基がないアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体を合成し基本骨格のオピオイド受容体に対する結合親和性を検討し、μ受容体に強い親和性を示すこと、8位窒素に電子供与性基を導入するとその傾向がさらに強くなることを明らかにした。 7位にアミド側鎖を導入すると、基本骨格はμ受容体に強い親和性を示すにもかかわらずκ受容体に対しても強い親和性を示すようになることを見出し、7位アミド側鎖がκ受容体に作用するために重要であることを再確認した。しかし、置換基の種類、立体配置とκ受容体親和性および選択性の間			

に明確な相関は認められなかった。そこで、7, 8位間が不飽和結合となった α -イミノアミド体を新たに設計・合成し評価したところ、 κ 受容体選択的な作動活性を示すことを見出し、7位アミド側鎖が κ 受容体に作用するための最適な配向は、上方（F環に対し水平方向）であるとの結論を導いた。

以上、本研究は、オピオイド κ 受容体選択的な作動薬創出を志向した構造活性相関研究に関するもので、化合物設計には独創性があり、また今後の選択的な κ 作動薬設計において重要な知見を与えるものであり、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。