

(様式 11)

平成 28 年 8 月 18 日

学 位 論 文 審 査 要 旨 (課程博士)

東京農工大学大学院工学府長 殿

審査委員 主査 長澤 和夫
副査 養王田 正文
副査 中村 暢文
副査 櫻井 香里
副査 吉野 知子
副査



| | |
|---|--|
| 学位申請者 | 生命工学専攻 平成 27 年度入学 学籍番号 15831202 |
| | 氏名 荻山 隆 |
| 申請学位 | 博士 (工学) |
| 論文題目 | N 型カルシウムチャンネル阻害を作用機序とする神経障害性疼痛治療薬の合成研究 |
| 論文審査要旨 (2000 字程度) | |
| <p>本論文は、既知の N 型カルシウムチャンネル阻害剤 ziconotide の鎮痛薬としての薬効に著者らが注目し、ziconotide の課題である感染性髄膜炎の懸念や中枢性副作用の問題を克服しうる新規な低分子経口 N 型カルシウムチャンネル阻害剤の創製を目指して行った研究について記述したものであり、全 5 章と実験の部から構成されている。</p> <p>第一章では、緒論として本研究の背景となる、神経障害性疼痛の概説、痛み伝達と N 型カルシウムチャンネル関係およびペプチド型選択的阻害薬 ziconotide、低分子 N 型カルシウムチャンネル阻害薬創製の先行研究について述べた。</p> <p>第二章では、アステラス社内化合物より新たに見出されたテトラヒドロイソキノリン骨格を有する強力な N 型カルシウムチャンネル阻害剤 22a の構造変換を行い、溶解性を保持しながら hERG 阻害作用と主薬効との間に約 100 倍の選択性を有する (1<i>S</i>)-(1-シクロヘキシル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1<i>H</i>)-イル)-2-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル]アミノ}エタノン (<i>S</i>)-22c を得た。化合物 (<i>S</i>)-22c は、代表的な神経障害性疼痛モデル SNL モデルにおいて経口投与にて 3 mg/kg より効果を示す高質なリード化合物であった。</p> | |

第三章では、前章において見出したリード化合物**22c**のCYP2D6および3A4阻害作用の減弱を狙って行った構造最適化について述べた。疎水性低減を目的にテトラヒドロイソキノリンC1位の構造最適化を行い、シクロヘキシル基からイソプロピル基への変換によってN型カルシウムチャネル阻害作用を保持しつつCYP3A4阻害作用を低減することができた。さらに得られた**32f**のテトラヒドロイソキノリンのベンゼン環上への置換基導入について検討し、CYP2D6阻害作用が減弱した2- $\{[(1\text{-ヒドロキシシクロヘキシル})\text{メチル}]$ アミノ $\}$ -(1*R*)-(1-イソプロピル-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1*H*)-イル)エタノン (*R*)-**32r**を見出した。*R*-**32r**はSNLモデルにおいて経口投与にてED₅₀ = 2.5 mg/kgの良好な鎮痛効果を示した。

第四章では、リード化合物**22c**のCYP2D6および3A4阻害作用の減弱を狙って再度行った構造最適化について述べた。第三章における検討より、テトラヒドロイソキノリンC1位にイソプロピル基を残したままでCYP2D6阻害作用を*R*-**32r**からさらに減弱させることは、困難であるように思われた。また、C1位にイソプロピル基よりも大きな置換基を導入し、C8位に導入した置換基との間に生じる立体的な反発によるコンフォメーション変化がCYP2D6阻害活性に対してどのように影響するかは未検討事項であり、CYP2D6阻害活性減弱の期待が残された。そこでリード化合物**22c**のテトラヒドロイソキノリンC1位にシクロヘキシル基を残して再度最適化を行った。まず、CYP3A4阻害活性回避のため疎水性低減を目的に化合物**22c**右末のヒドロキシシクロヘキシル基の変換を行い、(2*R*)-ヒドロキシプロピルアミノ基を有する**40a**を見出した。続いて化合物**40a**のCYP2D6阻害作用の軽減を目指し、テトラヒドロイソキノリンのベンゼン環部分への置換基導入を検討した結果、C8位へメトキシ基を導入した**40p**が本研究における検討で初めてCYP2D6阻害活性の顕著な減弱を示した。しかしながら**40p**は、疎水性が増大したためにCYP3A4阻害作用を示した。そこで再度疎水性低減を図るため、C1位のシクロヘキシル基をフェニル基に変換したところ、CYP2D6およびCYP3A4阻害作用がなくN型カルシウムチャネル阻害作用を有する2- $\{[(2*R*)-2\text{-ヒドロキシプロピル}]$ アミノ $\}$ -1- $[(1*S*)-8\text{-メトキシ-1-フェニル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1*H*)-イル}]$ エタノン (1*S*)-**45d**を見出すことができた。この(1*S*)-**45d**は、SNLモデルにおいて経口投与にてED₅₀ = 2.8 mg/kgの良好な鎮痛効果を示した。

第五章では、本研究を総括し、その意義を示した。

以上、これら研究成果により、博士（工学）の学位を授与するに値するものと認めた。