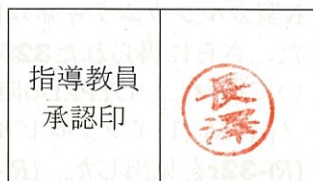



(様式5)



平成28年6月6日

学位（博士）論文の和文要旨

論文提出者	工学府博士後期課程 平成 27 年度入学 学籍番号 15831202	氏名	生命工学専攻 荻山 隆 
主指導教員 氏 名	長澤 和夫		
論文題目	N型カルシウムチャ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		
論文要旨（2000 字程度）			
<p>著者は、N型カルシウムチャネル阻害剤 ziconotide の鎮痛薬としての薬効に注目し、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型カルシウムチャネル阻害剤の創製を目指して研究を行った。その結果、新規低分子経口阻害剤としてテトラヒドロイソキノリン誘導体を見出した。中でも、2-[[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ]-1-[[(1S)-8-メトキシ-1-フェニル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタノン (1S)-45d は、副作用懸念のあるL型カルシウムチャネル阻害作用、hERG 阻害作用および CYP 阻害作用に対して高い選択性を示し、神経障害性疼痛モデルにおいて経口投与にて良好な鎮痛効果を示した。本論文はその化合物創製の経緯について述べたものであり、以下の5章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型カルシウムチャネル阻害剤22aの構造変換を行って、hERG阻害作用に対して約100倍の選択性を有する (1S)-(1-シクロヘキシル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-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 (S)-22cを得た経緯について述べた。化合物 (S)-22cは、代表的な神経障害性疼痛モデルである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> <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</p>			

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最適化を行った。まず、CYP3A4阻害活性回避のため疎水性の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。(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、本研究について総括しその意義について述べた。