

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 首 藤 義 景

論 文 題 目

シグマ受容体に対する新規リガンドの開発に
向けた合成研究

論文審査担当者

主 査	名古屋大学教授	北 村	雅 人
委 員	名古屋大学准教授	横 島	聡
委 員	名古屋大学教授	山 本	芳 彦
委 員	名古屋大学助教	田 中	慎 二

論文審査の結果の要旨

1976年に Martin らによって発見された小胞体タンパク質「シグマ受容体」はシグマ 1 とシグマ 2 の 2 つのサブタイプに分類される。シグマ 1 受容体は 223 個のアミノ酸からなる分子量 25.3 kDa のタンパク質であり、2016 年に X 線回折実験により 2 回貫通型構造を有することが明らかになった。イノシトール三リン酸受容体の分子シャペロンとして働き「 Ca^{2+} チャネル機能の制御」や「*N*-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体と連携するグルタミン酸作動性神経系の制御」に関わる。シグマ 1 受容体に高い親和性を示すリガンドは、学習機能障害、認知障害、うつ病等の治療薬として強い期待が寄せられている。一方、シグマ 2 受容体はラット小脳、皮質、後脳、心筋、肝臓、腎臓に多く分布し、そのリガンドは抗不安症様作用を示す。シグマ 1 受容体に比較して研究進捗は遅れている状況にあるが、最近、アルツハイマー型認知症治療薬として注目されはじめている。オピオイド受容体を標的とする創薬アプローチから得られてきた従来の化合物とは異なった性能を有する医薬品の開発が期待されるが、シグマ 1 シグマ 2 受容体に選択的に作用するリガンドの開発が求められている。申請者は、この分野に有機合成的観点から貢献すべく、ミュンスター大学薬学部の Wunsch 教授と共同して、リガンドの開発研究に取り組んだ。

まず、シグマ受容体と親和性があり、脳卒中後遺症改善剤としてすでに医薬品化されている「イフェンプロジル (IF)」とその構造類似体で高い NMDA 阻害作用を有する「Ro 25-6981」をリード化合物として構造展開した、ペペリジン環の開環とベンゼン部との閉環によってベンゾ[7]アニユレン-7-アミン(BAA)骨格へと導き、官能基の親和性に与える影響を調査した。IF の官能基を維持すると、シグマ 1 受容体親和性 ($K_i(\sigma_1)$) は低下した。リガンド設計への基盤情報を得るべく、単純な BAA 炭素骨格とし、*N*-メチレン鎖数とフッ素原子の有無をパラメータに、4 種類の化合物 (H-BAA-1, H-BAA-2, F-BAA-1, F-BAA-2) を合成した。2 位にフッ素原子が置換する臭化アルキルは 3-アミノベンゾスベランの *N*-アルキル化に適用できず、検討の結果「トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを用いる 1 級アミンと 3-ベンゾスベロンの還元的アミノ化」によって F-BAA 類の合成法を確立した。シグマ 1 およびシグマ 2 受容体への親和性 ($K_i(\sigma_1)$, $K_i(\sigma_2)$) を調査した結果、(i) H-BAA-1 は IF とほぼ同等の $K_i(\sigma_1)$ 値を示すが、H-BAA-2 は倍増する、(ii) F-BAA-1, F-BAA-2 とともに、IF に比較して $K_i(\sigma_1)$ 値は半減する、(iii) IF が $K_i(\sigma_1)/K_i(\sigma_2) = 1$ であるのに対して、H-BAA-1, H-BAA-2, F-BAA-1, F-BAA-2 いずれも $K_i(\sigma_1)/K_i(\sigma_2) = 3 \sim 5$ になる、ことが明らかになった。フッ素原子導入によって、シグマ 1 受容体親和性は向上するが、その程度はシグマ 2 受容体に対

して顕著であり、シグマ 1 受容体選択的リガンドとしての性能は低い。シグマ 2 受容体選択的リガンド開発に向けた重要な構造的基礎情報を提供した。

次に、フルスピジン (FLU) のシグマ 1 受容体親和性・選択性の向上に向けた研究に取り組んだ。FLU は Wünsch 研にて L-687384 をリード化合物として構造展開され、 $K_i(\sigma 1) = 0.59 \text{ nM}$, $K_i(\sigma 1)/K_i(\sigma 2) = 0.001$ を記録する極めて性能の高いシグマ 1 受容体選択的リガンドである。N-ベンジルピペラジンと 1-アルキル置換ジヒドロイソベンゾフランが縮環し、1つのスピロ 4 置換不斉炭素中心を有する構造的特徴を有する。FLU 基本骨格の構造修飾や光学活性化によるさらなる高性能化に期待が寄せられており、とくに鏡像異性体の活性調査が重要課題となっている。両鏡像異性体ともに大量に供給できる「光学活性キラル中間体」が必須となる。申請者は「光学活性 3-(2-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシプロパン酸エステル (BPHP)」の供給が問題解決の鍵となると考え、実験室で容易に実施可能な触媒的不斉合成に取り組んだ。対応する β -ケトエステルの Noyori 不斉水素化法は特殊反応装置を用いて高压水素を必要とし、Noyori 不斉移動水素化法は塩基を用いるためエノート副生により触媒性能が低下する。これらの問題を考慮して、博士前期課程にて開発した「 β 位 2 置換アクリル酸エステルの触媒的不斉 NaBH_4 還元法」に着目し、問題解決に取り組んだ。本法は、 sp^2 窒素系ビスアミジン型配位子 Naph-diPIM-dioxo-*i*Pr を有するコバルト 2 価錯体を用いる。いくつかの関連手法が報告されている中で、本法は β 位にヘテロ原子を有する不飽和エステルに適用することができる特徴を有する。この利点を最大限に活用し、ほぼ光学的に純粋な BPHP 保護体を不斉合成することに成功した。還元によって生成する目的物は容易に脱離し、さらに還元される問題が生じる。詳細な条件検討の結果、初期 30 分の反応温度を $(\pm) -1 \text{ }^\circ\text{C}$ に制御することによって、数十グラム規模で BPHP 保護体を得た。脱保護、ピペリジン部とのカップリング、ブロモアルコキシ化を経て FLU の構造展開に必要な官能基を整備した共通中間体を合成する道を拓いた。さらに、速度論実験、X 線結晶構造解析、重水素標識実験等を実施し、本不斉触媒反応の機構に関する重要な基礎科学的知見を得た。CoH 種は α, β -不飽和カルボン酸エステルの β 位に水素原子移動ではなくヒドリド移動すること、キラル触媒は α 位のエナンチオ面を識別して基質・触媒複合体を形成すること、 α 位炭素原子へのプロトン化は非立体選択的であること、等を明らかにした。分子触媒化学への貢献度も高い。

以上の理由により、申請者は博士(創薬科学)の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。