

博士学位論文審査要旨

氏名	伊部 公太
学位の種類	博士(工学)
学位記番号	博甲第267号
学位授与の日付	2020年9月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文の題目	ビタミンD誘導体の設計・合成と活性評価
論文審査委員	主査 神奈川大学 教授 岡本 専太郎 副査 神奈川大学 教授 岡田 正弘 副査 神奈川大学 教授 小野 晶 副査 神奈川大学 教授 金 仁華 副査 神奈川大学 教授 横澤 勉

【論文内容の要旨】

活性型ビタミンDは生体内ホルモンの一つであり、Caイオンの吸収・濃度維持、骨形成等の代謝調節や細胞分化誘導作用を発現している。これらの生物活性を基盤として、活性型ビタミンDの構造変換によって生み出される誘導体は、骨粗鬆症治療薬や抗腫瘍薬剤として注目される。これまで、ビタミンDはその構造の内、A環部と側鎖を構造変換した誘導体が主に研究されて来た。これは、C,D環部が比較的合成困難であることに起因している。

本研究では、従来ほとんど手つかずであったC,D環部の構造を変化させた新規誘導体として、16-oxa型誘導体およびdes-D型誘導体を発案し、これらについてコンピューターシミュレーションによる受容体タンパクとの相互作用を予測しながら分子設計を行っている。これをもとに、これら誘導体の合成法を新たに開発している。16-oxa型およびdes-D型誘導体のそれぞれについて、異なるA環部や側鎖を有する幾つかの誘導体の合成を達成した。

得られた誘導体について、偏光蛍光 assay を用いる受容体結合能評価および時間分解蛍光エネルギー転位 assay によるビタミンD受容体タンパク(VDR)結合アゴニスト活性評価を行った。これらの assay によって、新規16-oxa型およびdes-D型誘導体は何れも、有効な受容体結合能を持ち、アゴニスト活性を発現することを見いだした。

本論文は、以下の六章で構成されている。

第1章 緒論

第2章 新規ビタミンD誘導体ライブラリー構築に向けた共通A環部ユニットの合成とA-C,Dカップリング反応検討

第3章 16-oxa vitamin D₃誘導体の合成

第4章 des-D型ビタミンD誘導体の合成

第5章 VDR結合能評価

第6章 総括と展望

第1章では、本研究の背景と研究計画および概要が述べられている。

第2章では、企画した 16-oxa 型および des-D 型ビタミン D 誘導体の合成で共通して必要となる幾つかの誘導体に対応する A 環部合成ユニットの合成を行っている。これらは、研究室で開発されてきた方法論を基盤としているが、各所で改良・改善を行い、より実践的な合成法として完成させた。さらに、A 環部と C, D 環部を結合するカップリング反応の反応条件の検討として、合成した A 環部と天然型 C, D 環部をモデルとした検討を行い、反応条件を設定した。

第3章では、16-oxa 型誘導体のコンピューターシミュレーションによる受容体タンパクとの相互作用を予測しながら分子設計を行った上で、これらの合成に必要な C, D 環部合成ユニットの合成法を開発している。光学活性体として合成する必要があり、対応する不斉合成反応を適切に取り入れ、さらに、研究室で蓄積されている低原子価チタン反応剤による高立体選択的環化反応を効率良く利用する合成法を企画・実現している。得られた C, D 環部ユニットを前章で設定したカップリング反応条件を用い、A 環部と連結し、各種 16-oxa 型ビタミン D 誘導体の合成を達成している。

第4章では、D 環部を排し、芳香族側鎖を導入した新規 des-D 型誘導体を提案し、まず、コンピュータ支援シミュレーションによって細胞核内ビタミン D 受容体タンパク質との docking study を行って分子設計を行っている。これらの結果を元に、必要な des-D 型 C 環部合成ユニット類の合成法を開発した。この場合も、光学活性体として合成する必要があり、適宜不斉合成反応を組み込む方法を開発した。得られた C 環部ユニットを各種 A 環部ユニットと結合し、合成を行い、des-D 型誘導体ライブラリーを構築した。

第5章では、第3章および第4章で合成した 16-oxa 型および des-D 型誘導体について、ビタミン D 受容体タンパクに対する結合能を、偏光蛍光 assay と時間分解蛍光エネルギー移動 assay を用いて評価した。これらの assay によって、新規 16-oxa 型および des-D 型誘導体は何れも、有効な受容体結合能を持ち、アゴニスト活性を発現することを見いだした。

第6章では、本研究の総括と今後の展望について述べられている。

【論文審査の結果の要旨】

本研究は、活性型ビタミン D を基盤とする新薬剤開発に対して、従来手を付けられて来なかった部分構造の構造変換に挑んだものであり、受容体タンパクとの相互作用のシミュレーションを用いたターゲット分子の設計、新規合成法の開発および誘導体の受容体タンパクへの結合能評価という創薬研究を全体を発案・企画・合成から評価までを実施したものである。これらの実施に対して、多大な実験研究を行っており、その労力は特筆すべきものが有る。

さらに、その内容と得られた成果は、ビタミン D を基盤とする薬剤開発の分野において、全く新しい C, D 環部誘導体というプラットフォームを提案・提供するものであり、この分野の新たな可能性を示している点で極めて意義が大きいと考えられる。また、シミュレーション技術に関する知見や合成法開発に於ける有機合成化学的な多くの有意義な知見を含む内容は、これらの分野の研究者

からも多くの興味を惹く成果となっている。

本研究の成果は、創薬科学、有機合成化学、計算機化学の分野に大きな貢献が可能なオリジナリティーの高いものであり、学術的にも実践的にも価値が高いと判断できる。以上から、本研究の成果は、博士（工学）の学位論文として十分に価値のあるものと認められる。

以上