

氏名 長尾 悠樹

授与した学位 博士

専攻分野の名称 工学

学位授与番号 博乙第3923号

学位授与の日付 平成16年 3月25日

学位授与の要件 博士の学位論文提出者

(学位規則第4条第2項該当)

学位論文の題目 キラルブロックの合成と新規プロスタグラジン受容体アゴニスト・アンタゴニストの創製研究

論文審査委員 教授 斎藤 清機 教授 原山 尚 教授 山田 秀徳

学位論文内容の要旨

1. キラルブロックの合成

安価な酒石酸を出発原料として用い、立体異性体として可能な4種の2,3-エポキシブタン酸エステル類(1とその鏡像体および2とその鏡像体)を簡便かつ光学的に純粋に合成することに成功した。さらに、1がPGD₂の有用な出発原料となることを示した。

2. 新規プロスタグラジン受容体アゴニスト・アンタゴニストの創製研究

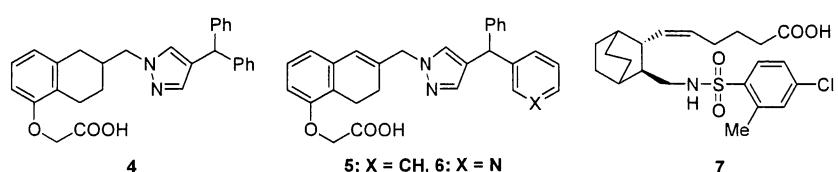
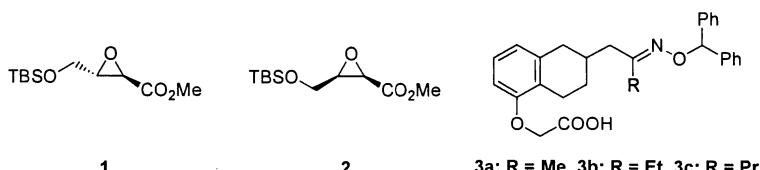
プロスタグラジン(以下PG)は、多彩な生理活性作用を示すことから、医薬品としての応用が試みられてきた。申請者は、多彩な生物活性に起因する副作用の軽減をはかるため、受容体選択性的なアゴニスト・アンタゴニストの創製研究を行った。

①新規非プロスタノイド骨格PGI₂(prostacyclin)アゴニストの創製とトロンボキサンA₂(TXA₂)合成酵素阻害活性の付与

受容体選択性的なPGI₂アゴニストを設計するため、PGE₁を手がかりとして構造活性相関の再検証を行った結果、5員環ならびにアリルアルコール部位の欠落したオキシム誘導体3a-cがPGI₂アゴニスト作用(抗血小板凝集作用)を有することを見出した。また、幾何異性と無関係な官能基への変換を試み、強力なPGI₂アゴニストとしてピラゾール誘導体4および5を見出した。さらに、PGI₂アゴニスト5の末端フェニル基の一つを3-ピリジル基に変換した6がTXA₂合成酵素阻害活性を有することを見い出した。非プロスタノイド骨格を基本とする分子設計と構造活性相関の精密な分析に基づいて、従来のPGでは成しえなかった薬理活性を付与することが可能となった。

②新規EP1アンタゴニストの創製

PGE受容体のサブタイプの一つであるEP1受容体のアンタゴニストは疼痛、頻尿などの治療薬として応用できる可能性があり、受容体選択性的なEP1アンタゴニストの創製を目指し検討を行った。リード化合物の構造の最適化を行った結果、強力なEP1アンタゴニスト活性を有し、かつ良好な経口吸収性を示す化合物7を得ることに成功した。



論文審査結果の要旨

プロスタグランジン (PG) はその生理作用が非常に強力であることから、早くより医薬品としての応用が検討されてきた。1974 年産婦人科領域において PGE₂, PGF_{2_a} が妊娠末期における陣痛誘発、陣痛促進、あるいは分娩促進に、また循環器領域では PGE₁ が血行改善（閉塞性動脈硬化症、Buerger 病など）の目的で使用されている。しかし、これら天然型 PG は、主作用は非常に強力であるものの、子宮収縮作用、降圧作用、あるいは下痢作用といった不可避的な副作用があり、これら主・副作用の分離を目指した医薬品開発競争が世界中の製薬企業によって展開され、その結果産婦人科、消化器、循環器、眼科領域においていくつかの誘導型 PG が上市されるに至った。一方、1980 年代以降 Coleman らにより総合的な PG 受容体の分類研究がなされ、PGD, PGE, PGF, PGI および TXA に対応する 5 種類の受容体の存在が提唱され、PG 関連医薬品開発に関する新しい方向が示唆されるとともに、成宮らによる各受容体のクローニングの成功によって受容体を用いた実験が可能になった。

本申請者は、この期を逃さず、PG受容体選択的に作用する化合物を合成できれば、分子設計・合成・構造解析・薬理活性試験・分子設計のサイクルを繰り返すことによって、作用分離の道が見えてくると考え、果敢な挑戦を開始した。申請者は、世界中の製薬企業が競合する厳しい条件の下で、自らの有機合成の力量を駆使して設計・合成した約1000化合物を用いて系統的な実験を繰り返し、結果として先導的な役割を果すと考えられるPG受容体活性鍵化合物に探し当てることに成功した。このような研究は、一方ではPGの生化学的な情報の整理と確実な知識の蓄積に基づいた判断がなければ不可能であることは明白である。従って、申請者の研究成果は、申請者の有機化学者としての力量の質の高さ示すのみならず、医薬品化学者としての同様の資質を証明するものでもあり、博士の学位に充分に値するものであると評価した。