

論文審査結果の要旨

氏 名： 溝井 健太

学位の種類：博士 (薬学)

学位論文名：臨床応用を志向したヘテロ環含有合成医薬品の創薬研究

審査委員 (主査)：細川 正清

(副査)：榊淵 泰宏

(副査)：高崎 みどり

(副査)：照井 祐介

本研究は、臨床応用を志向したヘテロ環有機合成医薬品の創薬の研究を行ったもので2つの新規知見を得ることが出来た。最初は、新規ヘテロ環有機合成医薬品の開発に繋がる合成方法の開発で、 PhBCl_2 が Lewis 酸として働くことで、ニトリルとインドールが Friedel-Crafts タイプの反応を起こすことを明らかにした。またニトリルは隣接する炭素原子に電子求引基を有すると反応性が上昇することや、インドールの1位または2位に電子供与基、あるいは、5位に電子求引基を有すると高収率を示すこと、NH フリーでも反応するため、N の保護、脱保護の工程が不要であることを明らかにした。以上のことから、本法の最適条件及び基質汎用性を明らかにすることが出来た。さらに、本反応はイミニウム中間体を經由する反応である。このことから、同じ基質から加水分解と還元とを選択することで、2種類の3位官能基化を行うことができ、新規のインドールの3位官能基化反応を初めて確立することが出来た。このように、本論文で開発した新規合成方は、保護基が不要であること、ニトリルの窒素原子を活かすことにより、グリーンケミストリーに通じるものである。これらのことから、本法はリード化合物創製、最適化に必要な官能基化や、インドール含有医薬品の合成ツールとして、今後臨床応用されることが期待される。

2番目は、バイオアベイラビリティ (BA) を改善するためのプロドラッグ創薬の研究で、リード化合物として BA が低いことが報告されているアトルバスタチンを用い、生体内の代謝活性化酵素としてカルボキシルエステラーゼ (CES) を用いて検討を行った。その結果、種々合成したアトルバスタチンプロドラッグはヒト肝ミクロソームおよびヒト小腸ミクロソーム存在下において構造、あるいは電子密度の違いにより、加水分解活性が変化することを明らかにした。さらに、これらのエステルは、CES1 特異的に代謝活性化されることが明らかとなった。また、BA の上昇を意図したアトルバスタチンプロドラッグは小腸では代謝されず、肝臓で代謝活性化されるようなプロドラッグに成り得るものであることが判明した。以上の結果より、ミクロソーム存在下においてのアトルバスタチンエステルの置換基の違いによる加水分解活性の変化を明らかにし、構造活性相関に関わる新規の知見を得た。したがって、臨床医薬品開発におけるリード化合物の最適化に伴う構造活性相関の知見として、肝臓もしくは小腸で効率的に代謝活性化されるプロドラッグ設計に関する有用な知見が得られた。

本論文は、ヘテロ環含有医薬品の創薬に関する2つの新規知見を得ることが出来た。これらの情報は臨床応用に繋がる創薬の発展において価値ある博士論文である。

本学学長を含む教員や学生ばかりでなく、一般にも公開された公聴会を経て、審査委員による口頭試問を行い、溝井健太氏に博士 (薬学) を授与することが決定された。