

sp³炭素導入による構造複雑化を指向した選択的シトクロム P450 1B1 阻害剤の創製と酵素との相互作用解析

薬学専攻 医薬分子化学研究室 久保 惇

【論文内容の要旨】

本研究は、生体内に於ける重要な代謝経路を担う CYP1 ファミリーを取り上げ、多数存在するこれらの代謝経路を選択的に阻害することで有害代謝産物の生成を制御するという着想を持ち、これによる生命現象の解明に挑んだ。特に、CYP1B1 による代謝経路をターゲットとし、選択的な阻害薬を開発することを目標としている。

これまでに得られている知見を基にして、代表的な CYP1 阻害剤であるナフトフラボン (ANF) をリード化合物として、非平面化によって構造を複雑化する方向で構造展開を行いこれまでフェニル基側鎖が存在していた部分に sp³炭素を主とした部分構造を導入することにより、ANF とは異なる選択特性及び活性を有する化合物を見出した。

次にこの非平面化された部分構造における置換基展開を更に行い、一連の化合物群を合成し、活性の検討を行った。これによりアジド基を特定の立体配置で導入することにより、強力な選択性を有する有望な化合物を見出すことに成功した。

更にこれら合成した化合物と CYP1B1 との作用様式に知見を得るために、X線結晶構造解析を始めとする機器分析を行い、構造的に重要な知見を見出している。またこの CYP1B1 との共結晶は、通常は結晶化が容易ではなく、得られた蛋白構造についても希少なものである。これらにより、申請者は CYP1B1 阻害剤を探索する過程において、リガンドに必要な構造的特徴と相互作用様式を解明した。

【審査結果の要旨】

博士論文におけるこれらの結果は、生体内代謝物の活性制御に関する重要な知見を与えるものであり、創薬研究の基盤をなすものとして評価でき、今後の創薬開発へ大きく貢献することが期待される。

提出された論文および公開口頭発表における内容は、新規且つ有益であると認められ、またそれを踏まえ、学位授与にあたり申請者を総合的に評価したところ、申請者は提出されている自身の研究課題を十分に理解し、科学的に説明する能力があることが認められた。

従って申請者は、博士(薬学)を授与するに相応しい学力を備えていると判定する。

平成 31 年 3 月

(主査) 岡本 巖

(副査) 山崎 浩史

(副査) 唐澤 悟