

氏 名	おお 大 た まさ てる 大 田 雅 照
学位(専攻分野)	博 士 (農 学)
学 位 記 番 号	論 農 博 第 2433 号
学位授与の日付	平 成 14 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	生理活性物質の立体構造及びファーマコフォアモデルを用いた新規活性物質のデザイン及び構造活性相関

論文調査委員	(主 査) 教 授 坂 田 完 三	教 授 江 崎 信 芳	教 授 桑 原 保 正
--------	----------------------	-------------	-------------

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、生理活性物質の立体構造とファーマコフォアモデルを用いた新規活性物質の理論的設計および構造活性相関解析に関する研究について述べている。本論文は5章より構成されており、第1章では新規化合物の理論的分子設計や構造活性相関解析の際に、生理活性物質の立体構造およびそれに基づくファーマコフォアモデルを考慮することの重要性について述べ、第2章では、キノロン系抗菌剤の1位置換基のファーマコフォア（三次元薬理活性団：化合物が生理活性を発揮するために必要な官能基の立体配置）モデル創製に関する成果を、第3章では、ファーマコフォアモデルを用いた新規カリウムチャンネル開口剤の理論的設計に関する成果を、第4章では、ベンゾピラン骨格カリウムチャンネル開口剤の6位置換基の構造活性相関解析とファーマコフォアモデルの6位置換基部分の精密化に関する成果をそれぞれまとめ、第5章では、本研究の総括を行っている。主な内容は以下のように要約される。

1. キノロン系抗菌剤のリード化合物構造最適化段階における、1位置換基の構造—抗菌活性相関解析について、Hansch-Fujita 法による定量的構造活性相関 (QSAR) 解析では説明できなかった置換基効果を、分子力場法・分子軌道法などの手法を用いて化合物の立体構造を推定することにより説明した。具体的には、解析に含められていない化合物群の1位置換基の立体構造を推定し、この構造を、QSAR 式により置換基効果の説明可能な化合物群での置換基の立体構造と比較することにより、活性にとって有利となる新たな立体領域が存在することを示した。さらに、抗菌活性の強い化合物群の1位置換基の立体構造と活性の弱い化合物群の立体構造を比較することにより、これまでに指摘されなかった、活性を減少させる立体領域を明らかにした。
2. 抗菌活性の特に高い化合物群の立体構造から、それらの重ね合わせ体積を算出し、受容体結合部位の構造を明らかにするとともに1位置換基周辺の精密なファーマコフォアモデルを創製した。
3. 新規カリウムチャンネル開口剤（リード化合物）の理論的設計において、既存カリウムチャンネル開口剤の立体構造を分子力場法・分子軌道法などの手法で推定することにより、カリウムチャンネル開口剤が活性を発現するために必要なファーマコフォアを明らかにした。そして、ファーマコフォアモデルにおいて同一領域に存在し、受容体との相互作用が同一であると推定される部分構造、置換基、官能基（3D-bioisoster）はお互いに交換可能であるとの考えに基づいて、新規カリウムチャンネル開口剤を理論的に設計した。設計された化合物は、いずれもファーマコフォアを定義する際に用いた既存の開口剤と同等あるいはそれ以上の活性を示した。その中でもっとも高活性のベンゾピラン骨格を有する化合物が新規リード化合物として選択された。
4. ベンゾピラン骨格を有するリード化合物の構造最適化段階において合成された6位置換基変換体である13種の化合物について、ラット平滑筋拡張活性に対してHansch-Fujita 法による定量的構造活性相関解析を行った。置換基の電子的パラメータ σ_m 、疎水性パラメータ π 、長さ L が活性と相関するという統計的に有意な相関式を得るとともにそれらの置換基効果を明らかにした。
5. ベンゾピラン骨格6位置換基変換体である13種の化合物について、Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA)

法による三次元定量的構造活性相関解析(3D-QSAR)を行い、静電場、立体場、置換基疎水性パラメータ π がラット平滑筋拡張活性と相関するという式を得た。また、CoMFAにより、Hansch-Fujita法では三次元情報が不明であった置換基の立体効果について、活性の増強および減衰に寄与する立体領域を詳細に明らかにするとともに、電子的に、6位置換基が受容体と水素結合を形成することを示唆する解析結果を得た。これらの結果に基づき、カリウムチャネル開口剤ファーマコフォアモデルの6位置換基周辺の精密化を達成した。

論文審査の結果の要旨

多くの医薬等の生理活性物質は、偶然の発見および既存生理活性物質類縁体のランダム合成などにより見出されているのが現状であり、生理活性物質を理論的に設計することは、科学的アプローチの面からも、また効率化の面からも切望されている。著者は生理活性物質の立体構造に着目し、そこから導き出されるファーマコフォアモデルを利用することによって、生理活性物質の構造活性相関の理論的解析および新規物質の理論的設計が可能であることを実証した。成果として評価すべき点は以下のとおりである。

1. キノロン系抗菌剤1位置換基について、従来の方法では明らかにならなかった活性増強および減衰に寄与する立体領域を明らかにした。これは、1位置換基の立体構造を、コンピュータを用いて詳細に解析することにより初めて明らかになったことであり、立体構造を考慮することの重要性を示したものとと言える。
2. キノロン系抗菌剤1位置換基周辺について、立体構造的に精密なファーマコフォアモデルを提唱した。このファーマコフォアモデルは今後のキノロン系抗菌剤の理論的な分子設計に寄与するものと考えられる。
3. カリウムチャネル開口剤のリード化合物創製のために、既存の開口剤からファーマコフォアモデルを創製した。そして、ファーマコフォアモデルから導き出された3D-bioisosterという概念を利用し、新規リード化合物を理論的に設計した。設計された化合物は、いずれも既存の薬剤と同等あるいはより高い活性を示した。このことにより、リード化合物創製のためには立体構造やファーマコフォアを考慮することが重要であることを示し、ファーマコフォアモデルおよび3D-bioisosterに基づいた理論的なリード化合物の設計が可能であることを実証した。創製されたファーマコフォアは、今後の新たなリード化合物創製においても有用である。
4. ベンゾピラン骨格を有するカリウムチャネル開口剤のリード化合物構造最適化段階において、6位置換基の置換基効果をHansch-Fujita法により明らかにした。この結果から、以下のCoMFA法の結果と整合性のある分子設計に有用な情報を得ることができた。
5. ベンゾピラン骨格6位置換基変換体についてCoMFA法を行い、Hansch-Fujita法に比較して三次元的により詳細な結果を得ることができた。この結果に基づき、6位置換基周辺について、リード化合物創製のために用いたファーマコフォアモデルと整合性を有するさらに精密なファーマコフォアモデルを得た。これは6位置換基の立体構造を詳細に検討することにより得られた結果であり、リード化合物構造最適化段階においても立体構造を考慮することが重要であることを示している。この詳細なファーマコフォアモデルは、今後のカリウムチャネル開口剤の理論的な分子設計において有益であると考えられる。

以上のように、本論文は、生理活性物質の理論的設計および構造活性相関解析において、生理活性物質の立体構造とそれから導かれるファーマコフォアを考慮することの重要性を示し、また、3D-bioisosterの概念を利用した新規生理活性物質の理論的設計が可能であることを実証したもので、生体機能化学、応用生化学、分子生体触媒化学に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士(農学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成14年4月11日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士(農学)の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。