



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	GABAトランスポーターサブタイプ選択的阻害剤の創出を目的とするGABA配座制限誘導体の設計と合成〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	末政, 亮大
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(臨床薬学)
Dissertation Number	甲第13183号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/69521
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Akihiro_Suemasa_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（臨床薬学） 氏 名 末政 亮大

審査担当者	主 査 教 授	周 東 智 （薬学研究院）
	副 査 教 授	松 永 茂 樹 （薬学研究院）
	副 査 教 授	南 雅 文 （薬学研究院）
	副 査 講 師	渡 邊 瑞 貴 （薬学研究院）

学 位 論 文 題 名

GABA トランスポーターサブタイプ選択的阻害剤の創出を目的とする GABA 配座制限誘導体の設計と合成

博士学位論文審査等の結果について（報告）

GABA (γ -aminobutylic acid) は抑制性の神経伝達物質で、うつ病、睡眠障害、筋肉の痙攣などの疾患と深くかかわっていると考えられており、GABA の神経伝達に關与する GABA 受容体および GABA トランスポーター (GAT) は、精神疾患治療薬の標的とされてきた。しかし、GAT を標的とする臨床薬は、抗てんかん薬である GAT-1 選択的阻害剤チアガピンのみに留まっている。したがって、GAT-1 以外のサブタイプ選択的阻害剤は、新規医薬候補としてのみならず生理機能解明のバイオツールとしても有意義である。このような背景の下、末政亮大は、GAT の生理機能解明と新規医薬リード化合物の創出を見据えた、サブタイプ選択的 GAT 阻害剤の創製を目指し、以下の研究を実施した。

GABA は構造的に立体的自由度が大きく、各 GAT サブタイプに対する結合配座が異なると推定される。創薬有機化学研究室では、GABA の主鎖にシクロプロパン環を導入することで、三次元多様に配座を制御した GABA 配座制限誘導体群を合成し、GAT-3 及び BGT-1 に阻害活性を示す化合物を先に見出した。しかし、両サブタイプ間の選択性は乏しく阻害活性も十分ではないことから、この化合物をリードとし、さらに厳密に配座を制御することで、活性および選択性の向上を目論んだ。

1. シクロプロパン歪増強による側鎖カルボン酸部の更なる配座制御

リード化合物のカルボン酸 α 位炭素はシクロプロパン歪によって配座が制御されているものの、ある程度自由回転が可能である。計算化学的な配座解析をおこなったところ、*syn* 型、*anti* 型の 2 つの極めて安定な配座を取り得ることが判明した。そこで、カルボン酸 α 位炭素にメチル基及びエチル基を導入することでシクロプロパン歪を増強し、その立体化学に依存して配座を *syn* あるいは *anti* に制御した化合物を設計・合成した。その結果、リード化合物に比較して親和性は低下したものの、メチル基を導入した **IIR (Me-*syn*)** が BGT-1 へ選択性を示した。

2. 二環性骨格による側鎖部の制御

シクロプロパン歪は配座制御法として有用だが、導入した置換基に起因する立体障害により標的親和性が低下する場合がある。そこでシクロプロパンを含む二環性骨格、ビシクロ[3.1.0]ヘキサン骨格により配座を制御することで、立体障害を回避しつつ、シクロプロパン歪と同様にシクロプロパン隣接置換基を三次元的空間に配置した化合物を設計・合成した。薬理活性評価の結果、二環性骨格で制御した *syn* 配座の **VS (*syn*)** が BGT-1 に対し高い親和性・選択性を示した。即ち、強力な阻害活性を有する初の高選択的 BGT-1 阻害剤 **BC-GABA (VS)** を見出した。この結果と先のシクロプロパン歪誘導体の結果と合わせ、BGT-1 に対する GABA の配座が *trans-syn* 配座であることを示唆された。また、マウスを用いた *in vivo* 試験により、**BC-GABA** に抗うつ作用が観察された。

3. トランスポーター選択性向上を志向した二環性骨格 GABA 誘導体の構造活性相関研究

BC-GABA は強力な阻害活性を有する初の高選択的阻害剤であるものの、GABA_A 受容体に対しても高いアゴニスト活性を示した。そこで、受容体への親和性を持たない、トランスポーター選択的な阻害剤の創製を目指すこととした。コンピューターシミュレーションによる解析を活用し、適切な疎水性官能基導入部位の検討を目的として、**BC-GABA** の 3 位炭素およびアミンにメチル基を導入した二環性骨格 GABA 誘導体を設計・合成した。GAT 阻害活性評価の結果、他の 3 つのサブタイプに対しては阻害活性を示さず BGT-1 への選択性が向上した、*N*-モノメチル体 **VII-2** を見出した。これは **BC-GABA** のアミン近傍に、疎水性官能基を導入可能なスペースが存在することを示唆する有用な知見である。

以上のように末政亮大は、GABA の構造を基に三次元多様な配座を 2 段階で制御 (1.シクロプロパンによる基本骨格制御, 2.ビシクロ[3.1.0]ヘキサン骨格による側鎖部制御) することで、強力な阻害活性を有する初の高選択的 BGT-1 阻害剤を見出すとともに、BGT-1 に対する GABA の配座に関する有用な知見を得た。これらの結果は、シクロプロパンの構造特性を活用した分子設計が、構造未知の標的タンパク質に対するリガンドの創出に有用であることを示している。さらに、BGT-1 とうつ病との関連性を示唆する結果は、BGT-1 の生理的役割を解明する手掛かりとなり得る重要な知見である。これらの研究結果は、創薬化学の発展に大いに寄与する学術的価値が高い成果であり、北海道大学博士（臨床薬学）の学位を授与するに十分値するもの判断した。