



創薬を志向した含ホウ素化合物の新規合成法開発と in vitro 薬物動態評価 [論文要旨及び審査の要旨]

著者	夏谷 格
発行年	2019-09-20
学位授与機関	関西大学
学位授与番号	34416甲第747号
URL	http://hdl.handle.net/10112/00018350

[2]

氏名	なつたに いたる 夏谷 格
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記番号	理工博第 67 号
学位授与の日付	2019 年 9 月 20 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	創薬を志向した含ホウ素化合物の新規合成法開発 と in vitro 薬物動態評価
論文審査委員	主査教授 長岡 康夫 副査教授 福永 健治 副査教授 岩木 宏明 専門審査委員 准教授 住吉 孝明

論文内容の要旨

ホウ素は周期表で炭素原子の左隣に位置する元素で、有機ホウ素化合物中では、炭素やその他のヘテロ元素と sp^2 混成の σ 結合を形成する。しかしながら、生体分子に多く含まれる炭素、窒素、酸素などと比較して、その電気陰性度は低く、また、空の $2p$ 軌道を有することからルイス酸性を有する。ヘテロ原子との結合においては、外部のアルコールやアミンなどと可逆的な置換反応を生じ、新たな共有結合を形成することができる。近年、このような有機ホウ素化合物の特性が、生体分子との相互作用の観点から注目されるようになり、医薬品開発の新たなツールとして、その応用が期待されている。更に、ホウ素は、放射熱中性子線を補足し、その近傍に α 線を放出することが知られており、この性質を利用した、がん中性子補足療法の増感剤として、がん細胞特異性の高い有機ホウ素化合物の創製が求められている。しかし、創薬を志向した含ホウ素有化合物の合成報告例は少なく、ドラッグライクな含ホウ素化合物の新規合成法が求められている。加えて、含ホウ素化合物の薬物動態プロファイルにも興味もたれている。

申請者は、創薬を志向した含ホウ素化合物新規合成法の開発と薬物動態プロファイルの解明を目的として、含ホウ素複素環であるオキサボリン骨格と薬理活性が期待できるオキシインドール骨格をオキシインドールの 3 位にスピロ環構造として組み込んだ、スピロ含ホウ素複素環化合物をデザインした。本合成反応の鍵工程として、酸性条件下、過ヨウ素酸

ナトリウムを用いることで容易にオキシインドール 3 位の酸化反応が進行することを見出し、短工程かつ高収率でスピロ含ホウ素複素環化合物の合成に成功している。本合成法は種々の置換基を導入した化合物の合成に適用可能であり、スピロオキサボリン誘導体のライブラリー構築へと展開し、その有用性を示した。本合成法の特徴として、結晶化のみで精製可能であることから簡便かつスケールアップ可能であることがあげられる。さらに、合成したスピロオキサボリン誘導体の物性及び薬物動態プロファイルを確認したところ、経口剤として許容される脂溶性、膜透過性及び代謝安定性を示す興味深い知見を得ている。

次に、申請者は、アリールボロン酸エステルが塩基性条件下または酸化条件下において速やかにフェノール性水酸基へ変換される点に着目し、吸収過程で制限を受けるフェノール誘導体のプロドラッグ化を考え、これを、肝障害回避の観点から低用量化と徐放化が望まれるアセトアミノフェンのフェノール性水酸基を置換した多様な含ホウ素プロドラッグ化に応用した。酸化条件下、アセトアミノフェンの生成量を比較したところ、p 位にボロン酸エステルを有するベンジル型またはピリジル型プロドラッグにおいて、アセトアミノフェンが緩やかに生成することを見出した。以下に、各章の概略を述べる。

第一章 序論

第二章 Spiro-fused benzoxaborin 誘導体の新規合成法開発

本章では効率的かつ短工程のスピロベンゾオキサボリン誘導体の合成法を開発した。まず、含ホウ素ヘテロ環であるベンゾオキサボリン骨格とオキシインドール骨格を、創薬研究で注目されているスピロ構造として組みこんだハイブリッド化合物をデザインした。このハイブリッド化合物は、非平面的な構造を有し医薬品に適した物理化学的性質が期待できることから、次世代創薬のハイスループットスクリーニングに応用できると考えた。ハイブリッド化合物の合成法では、鍵工程であるスピロ環化反応において酸性条件下過ヨウ素酸ナトリウムを用いることで効率的にスピロ環が構築できた。

第三章 含ホウ素化合物の in vitro 薬物動態評価

本章ではスピロベンゾオキサボリン誘導体の良好な in vitro 薬物動態プロファイルを明らかにした。創薬初期の段階からヒトの血中曝露を予測するために、in vitro 薬物動態評価は重要な位置付けにある。しかしながら、含ホウ素化合物のこれら情報は不足している。そこで、スピロベンゾオキサボリン誘導体の in vitro 薬物動態プロファイルを評価したところ、経口医薬品として適した脂溶性、良好な膜透過性および代謝安定性を示した。この結果から、スピロベンゾオキサボリン誘導体は経口剤への応用が期待できる。

第四章 アセトアミノフェン新規含ホウ素プロドラッグの開発

本章では、徐放化が期待できる含ホウ素ベンジル型プロドラッグを開発した。フェノール性水酸基を有する化合物の小腸膜透過性は、グルクロン酸抱合を受けるため制限される。また、アリールボロン酸は代謝を受けると、そのホウ素部位がフェノール性水酸基へ変換される。抱合反応を抑制し透過性を向上させる手段として含ホウ素プロドラッグが知られてい

るが、各種ホウ素化合物の代謝速度の比較は十分でない。そこで、アセトアミノフェンの各種含ホウ素プロドラッグを合成し、酸化条件下でのアセトアミノフェンの生成を比較したところ、*p*位にボロン酸エステルを有するベンジル型プロドラッグは過酸化酸素中アセトアミノフェンを徐々に放出した。この結果は、徐放型含ホウ素プロドラッグ研究への応用が期待できる。

論文審査結果の要旨

申請者は、創薬を志向した含ホウ素化合物新規合成法の開発と応用、そして、それらの薬物動態プロファイルの解明を目的として研究を進めた。その過程で、種々のドラッグライクなスピロ含ホウ素複素環化合物をデザインし、それらを短工程かつ高収率で合成する新規合成法の構築に成功している。そして、これらの方法を基にしたスピロオキサボリン誘導体のライブラリー構築を展開し、その有用性を示した。また、合成したスピロオキサボリン誘導体の物性及び薬物動態プロファイルを検証し、経口剤として許容される脂溶性、膜透過性及び代謝安定性を示すことを明らかにした。次に、アリーールボロン酸エステルを用いたフェノール誘導体のプロドラッグ化への応用として、肝障害回避の観点から低用量化と徐放化が望まれるアセトアミノフェンの多様な含ホウ素プロドラッグをデザインし、その有効性を実証している。

このように、申請者は、含ホウ素有機化合物の特性を創薬の観点から有効利用することに徹した研究を行っており、その内容に独自の創意工夫が含まれている。また、本研究で得られた成果は、創薬研究に新たな手法を付与するものであり、今後の展開が期待できる。

よって、本論文は博士論文として価値あるものと認める。