

| | | | |
|--|---|---------|---------|
| 氏名 | 伊藤 吉輝 | | |
| 授与した学位 | 博士 | | |
| 専攻分野の名称 | 工学 | | |
| 学位授与番号 | 博甲第 | 7387 | 号 |
| 学位授与の日付 | 2025年 | 9月 | 25日 |
| 学位授与の要件 | 自然科学研究科 | 応用化学専攻 | |
| | (学位規則第4条第1項該当) | | |
| 学位論文の題目 | Design and Synthesis of Cholesterol 24-Hydroxylase Inhibitors Using 1,3-Oxazole as a Heme-Iron Binding Group (1,3-オキサゾールをヘム鉄結合部位としたコレステロール 24 ヒドロキシラーゼ阻害剤の分子設計と合成) | | |
| 論文審査委員 | 教授 三浦 智也 | 教授 依馬 正 | 教授 坂倉 彰 |
| 学位論文内容の要旨 | | | |
| <p>本論文は、これまで未開拓であった 1,3-オキサゾール環を新規ヘム鉄結合グループとして利用し、神経疾患の創薬標的であるコレステロール 24 ヒドロキシラーゼ (CH24H) の強力かつ選択性的な阻害剤を創製した創薬化学的研究をまとめたものである。イミダゾール環や 1,2,4-トリアゾール環など既存のヘム鉄結合グループが有する選択性の課題を克服するため、構造ベース創薬 (SBDD) を駆使した合理的アプローチにより、次世代 CYP 阻害剤候補の基盤を構築した。</p> <p>本論文は二つの主要な研究パートから構成される。</p> <p>第一部 (第二章) では、ハイスループットスクリーニングで見いだした 1,3-オキサゾール含有ヒット化合物 1 を起点に研究を進めた。まず、X 線共結晶構造解析により、化合物 1 の 1,3-オキサゾール環が CH24H のヘム鉄へ直接配位することを構造生物学的に明らかにし、これを設計基盤とした。続いて、SBDD とリガンド親油性効率 (LLE) を指標とした段階的なリード最適化を展開し、強力な阻害活性と主要薬物代謝酵素 (CYP) に対する高い選択性を両立したリード化合物 52 の創出に成功した。これにより、1,3-オキサゾール環が新規ヘム鉄結合グループとして有効であることを明らかにした。</p> <p>第二部 (第三章) では、第一部で得た化合物 52 をもとに、さらなる活性向上を目指すスキャフォールドホッピング戦略を実施した。酵素の未利用アミノ酸残基 (Arg226) との水素結合相互作用をもたらすイミダゾール [1,2-a] ピリジン骨格を合理的に設計して合成および同定した。さらに、構造解析過程で発見した新規の疎水性ポケットに完璧に適合する架橋型モルホリンを導入することにより、最終的に $IC_{50} = 4.5 \text{ nM}$ という極めて強力な活性と、ほぼ完全な CYP 選択性、そして良好な脳内移行性と <i>in vivo</i> 薬効を兼ね備えた最適化合物 99 の創出に至った。</p> <p>以上の通り、本研究は 1,3-オキサゾール環の有用性を体系的に明らかにするとともに、SBDD を基軸とする合理的設計戦略が新規阻害剤の精密な最適化に極めて有効であることを示した。創出された化合物 99 は、優れたケミカルプローブとして、本分野の進展に大きく貢献するものである。</p> | | | |

論文審査結果の要旨

本論文は、これまで未開拓であった 1,3-オキサゾール環を新規ヘム鉄結合部位として利用し、神経疾患の創薬標的であるコレステロール 24 ヒドロキシラーゼ (CH24H) の強力かつ選択性的な阻害剤を創製した創薬化学的研究をまとめたものである。イミダゾール環や 1,2,4-トリアゾール環など既存のヘム鉄結合部位がもつ選択性の課題を克服するため、構造ベース創薬 (SBDD) を駆使した合理的アプローチにより、次世代シトクロム P450 (CYP) 阻害剤候補の基盤を構築した。

本論文は、二つの主要な研究パートから構成される。

第一部 (第二章) では、ハイスループットスクリーニングで見いだした 1,3-オキサゾール含有ヒット化合物 **1** を起点に研究を進めた。まず、X 線共結晶構造解析により、化合物 **1** の 1,3-オキサゾール環が CH24H のヘム鉄へ直接配位することを構造生物学的に明らかにし、これを設計基盤とした。続いて、SBDD とリガンド親油性効率 (LLE) を指標とした段階的なリード最適化を展開し、強力な阻害活性と主要薬物代謝酵素 (CYP) に対する高い選択性を両立したリード化合物 **52** の創出に成功した。これにより、1,3-オキサゾール環が新規ヘム鉄結合部位として有効であることを明らかにした。

第二部 (第三章) では、第一部で得た化合物 **52** をもとに、さらなる活性向上を目指すスキヤフォールドホッピング戦略を実施した。酵素の未利用アミノ酸残基 (Arg226) との水素結合相互作用をもたらすイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン骨格を合理的に設計して合成および同定した。さらに、構造解析過程で発見した新規の疎水性ポケットに完璧に適合する架橋型モルホリンを導入することにより、最終的に $IC_{50} = 4.5 \text{ nM}$ という極めて強力な活性と、ほぼ完全な CYP 選択性、そして良好な脳内移行性と *in vivo* 薬効を兼ね備えた最適化合物 **99** の創出に至った。

以上、本論文は、1,3-オキサゾール環の有用性を体系的に明らかにするとともに、SBDDを基軸とする合理的設計戦略が新規阻害剤の精密な最適化に極めて有効であることを示したものであり、創出された化合物は、優れたケミカルプローブとして、学術的および社会的に寄与するところが大きい。よって、本論文は博士 (工学) の学位論文として価値あるものと認める。また、令和7年8月22日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。