

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙創 第 2 号	氏名	菅根 隆史
審査委員	主査	佐野 茂樹	
	副査	大高 章	
	副査	難波 康祐	

学位論文題目

選択的グリシントランスポーター 1 (GlyT1) 阻害薬の合成と構造活性相関に関する研究

審査結果の要旨

菅根氏は、グリシントランスポーター(GlyT)阻害薬が統合失調症治療薬になるとの仮説にもとづき、アステラス社化合物ライブラリー群の中より、GlyT阻害薬の検索研究を行い、ヒット化合物であるトリアゾール誘導体**1**を見出した。また、治療有効性発現のためにはGlyTのサブタイプである1型(GlyT1)に選択性を示す化合物が必要であることから、合成展開を行い次のような結果を得た。

トリアゾール5位の置換基がGlyT1の選択性に重要であることに着目し、化合物**5o**を見出した。選択性向上と溶解性の上昇を目指して合成展開を行い、トリアゾール4位に2環性芳香環を導入し、選択性が38倍まで向上したイソキノリン体**22g**を見出し、化合物**5o**と比べ大きくin vivo薬効を改善させることに成功した。次に化合物**22g**のイソキノリン構造を模倣するトリアゾール4位の構造として、2-メチル-3-シアノフェニル基を見出し、選択性を61倍以上に向上させることに成功し、化合物**22g**より優れたGlyT1阻害活性、選択性、溶解性を兼ね備えた化合物**40u**を見出した。一方、化合物**40u**はアトロプ異性体として存在することが判明し、R体が活性本体であることを見出した。また(R)-**40u**は統合失調症のモデルであるY-maze試験において0.03 mg/kg poで有効性を示した。(R)-**40u**の効率的合成法について検討を行い、オルトエステルを用いたトリアゾール環の環化反応、および(1*R*,2*S*)-ADPEを用いた光学分割により、大量スケール合成に適用可能な合成ルートを構築した。

以上、本研究により、菅根氏は強力で選択的なGlyT1阻害活性を有する化合物(R)-**40u**を見出し、GlyT1阻害剤が統合失調症における学習障害、陽性症状を改善させる可能性を示した。したがって、菅根氏の本論文は注目すべき重要な新知見を含んでおり、博士論文に値する優れた研究成果である。

