

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

学位申請者	<p style="text-align: center;">数井 優子 【理学専攻 2013年度生】(2019年4月再入学)</p>	要 旨
論文題目	<p style="text-align: center;">ビタミン D およびアンドロゲン核内受容体の新規機能制御剤の創製研究</p>	<p>申請者は、ビタミン D 受容体及びアンドロゲン受容体の機能を制御する新規化合物の創製研究を行った。これらの受容体は核内受容体ファミリーに属し、がんなどの疾病の治療薬開発の重要な分子標的である。本研究では、所属研究室の先行研究で見いだしたビタミン D 受容体アゴニストおよびアンドロゲン受容体アンタゴニストの構造をもとに、新規化合物を設計、合成し、その生物活性を検討した。</p> <p>まず、申請者は、ビタミン D 受容体リガンドとしてこれまで合成されてきた化合物のほとんどが天然ビタミン D と同じセコステロイド骨格を持つことに着目し、セコステロイド構造を持たない誘導体の創製を行った。ビタミン D 受容体の第二の内因性リガンドとして同定されたリトコール酸をリード化合物として、その 3 位及び側鎖誘導体を種々合成し、ヒト白血病細胞の分化誘導を指標に活性を評価したところ、3 位にスルホンアミド基を有する新規化合物に適度な分化誘導活性を有することを見いだした。</p> <p>次に、申請者はアンドロゲン受容体アンタゴニストの創製を行った。前立腺がんの治療薬として臨床で用いられているアンドロゲン受容体アンタゴニストの場合、薬剤耐性等の問題を抱えており、新規誘導体の創製が望まれている。申請者は、新規アンドロゲン受容体アンタゴニストとして、所属研究室で見いだしたカルボラン誘導体およびフェノキシフェノール誘導体をリード化合物として、更なる構造展開を行った。系統的な化合物の合成と活性評価により、前者については、アンドロゲン受容体のアゴニスト及びアンタゴニスト活性をあわせ持つ化合物を、後者については、臨床において問題となっている変異アンドロゲン受容体にも有効な新規アンタゴニストの創製に成功した。</p> <p>以上のように、申請者は、ビタミン D およびアンドロゲン受容体の新規機能制御剤の創製に成功するとともに、その構造活性相関を明らかとした。本研究の成果は、核内受容体の医薬化学研究において非常に重要な知見である。</p>
審査委員	<p>(主 査) 准教授 棚谷 綾</p>	
	<p>(副 査) 教 授 山田 眞二</p>	
	<p>(副 査) 准教授 矢島 知子</p>	
	<p>(副 査) 教 授 相川 京子</p>	
	<p>(副 査) 教 授 岡本 巖 (昭和薬科大学)</p>	