

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 脇 本 敏 幸

Calyculin類は、高度に修飾されたC₂₈ 脂肪酸と2つのγ-アミノ酸からなる特異な化合物である。最初に抗腫瘍物質として発見されたが、後にタンパク質脱リン酸化酵素1および2Aを低濃度で、かつ特異的に阻害することが分かり、細胞内情報伝達系の研究など生命科学分野の研究において重要な“道具”となっている。このように、Calyculin類は、抗がん剤のリード化合物や研究試薬として重要になってきたにもかかわらず、その酵素に対する阻害機構に関する知見はほとんどなかった。そこで本研究では、新しいcalyculin誘導体の検索を行うとともに、calyculin Aから化学的に誘導した化合物を調製してcalyculin類の構造-活性相関を検討することにより、酵素との結合に関わる構造要因を明らかにすることを試みたところ、いくつかの重要な知見が得られた。その概要は以下の通りである。

まず、伊豆半島産海綿*Discodermia calyx*をエタノールで抽出後、溶媒分画、シリカゲルおよびODSのフラッシュクロマトグラフィーで分画後、ODS-HPLCで繰り返し精製した結果、calyculin J(2)、calyculinamide A(3)、calyculinamide F(4)、des-N-methyl-calyculin A(5)、およびdephosphonocalyculin A(6)と命名した5つの新規誘導体を分離することができた。これらの化学構造は、二次元NMRを中心とした機器分析と化学変換により決定されたが、いずれもcalyculin A(1)と同じ立体構造をもつことが明らかとなった。一方、式根島産の同種海綿からは、約半分の大きさのhemicalyculin A(7)が得られた。なお、本物質は、一重項酸素によりcalyculin Aのオキサゾール環が開裂して生成することを証明できた。

さらに多くの誘導体を得るために、calyculin Aの化学修飾を試みた。すなわち、イソプロピリデン化、オゾン酸化、過ヨウ素酸酸化などにより、4つの誘導体8~11を得ることができた。これらの天然および半合成誘導体についてタンパク質脱リン酸化酵素1γおよび2Aに対する阻害活性を詳細に調べたところ、リン酸エステル、テトラエン、および11,13-ジオールが活性に重要なことがわかった。また、hemicalyculin Aがcalyculin Aと同等な活性を示すことから、2つγ-アミノ酸部分は活性に関与しないと考えられた。一方、hemicalyculin Aの細胞毒性は、calyculin Aより著しく弱いので、ジメチルアミノ基を含む末端部分は、calyculin Aの高い細胞膜透過性に寄与していることが示唆された。

以上、本研究は、抗腫瘍物質およびタンパク質脱リン酸化酵素阻害剤として重要なcalyculin類の構造-活性相関、ならびに酵素阻害に関わる構造要因について重要な知見を得たもので、学術上、応用上寄与するところは大きい。よって審査委員一同は、本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。