

論文審査の結果の要旨

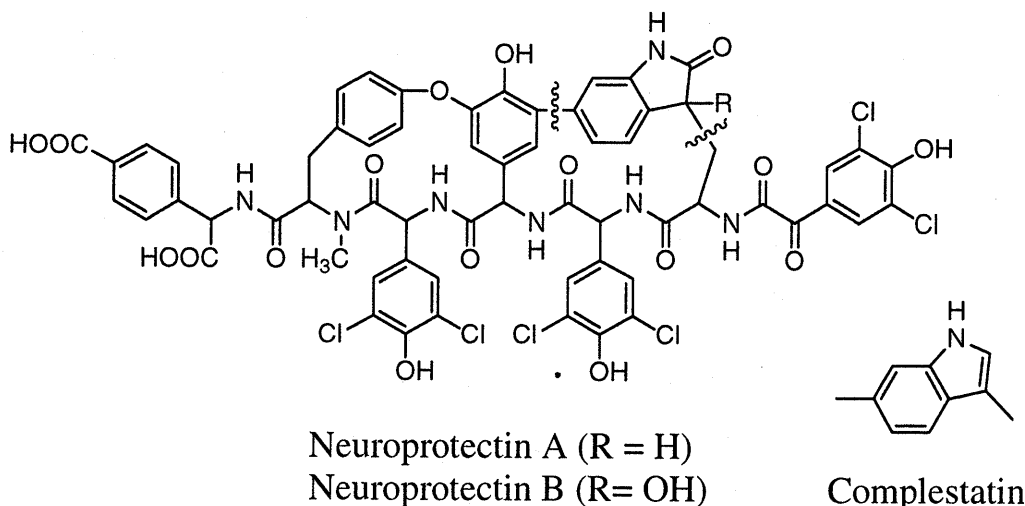
申請者氏名 小林 宏行

本論文は、脳神経保護作用物質についての有機化学的研究に関するもので四章から成る。

生理活性物質の研究上基盤となる有機化学の立場から生物機能の解明に貢献するという観点で、筆者は脳虚血により生じる神経細胞死を抑制する生理活性物質についての研究を行った。

第一章では脳虚血により生じるグルタミン酸の興奮毒性を抑制する新規な脳神経保護物質の単離、精製、構造決定とそれらの活性について研究した結果について述べている。脳卒中として知られている脳虚血の状態に陥ると、細胞外にグルタミン酸が放出され、グルタミン酸受容体と結合し、神経細胞死を誘発する。このグルタミン酸受容体に拮抗的作用を有する薬剤は、この神経細胞死を抑制する効果を示すと考えられる。こうした観点から、グルタミン酸受容体拮抗物質の探索を行った。その結果、抗捕体活性および抗 HIV 活性を有する化合物である Complestatin とその新規類縁体である Neuroprotectin A および B を発見し、その構造と生物活性について解析した。

放線菌 *Streptomyces* sp. Q27107 の培養液から、Complestatin とともに Neuroprotectin A および B を単離し、各種 NMR スペクトルの解析により構造決定を行った。これらの化合物はニワトリ胚初代終脳神経細胞に対して既知の拮抗薬である DNQX より約 10 倍強い活性を示した。しかしながら、これらの化合物はグルタミン酸受容体に対しての結合能は顕著ではなく、また活性酸素の発生を抑制するものではなかった。従って、その作用機序は未だ解明されていない経路で神経細胞死を抑制していると考えられる。



第二、三章では前章と同じ生理活性を有する化合物として既に単離されている化合物 **Kaitocephalin** の立体配置の決定について述べている。

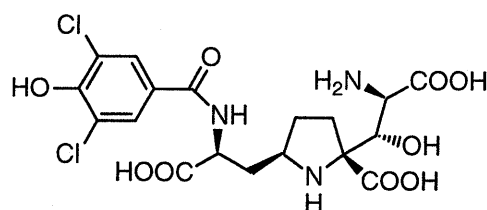
Kaitocephalin は生物活性試験の結果、グルタミン酸毒性に対して非常に強力な細胞保護効果を有することが判明している。しかしながら、本化合物の微生物による生産量は非常に少なく、現在ではほとんど生産されなくなっている。本化合物の生物活性をより詳細に解明するためには、本化合物の大量供給が必須であるため、全合成による供給が望まれている。そこで、本化合物の全合成を行うのに先立ち、絶対立体配置の決定を行った。

第二章では **Kaitocephalin** を誘導体化し、それに対して各種 NMR スペクトルを解析することにより、**Kaitocephalin** の絶対立体配置を決定した経緯について述べている。

第三章では、前章において提唱した **Kaitocephalin** の絶対立体配置に誤りがあることが全合成により判明したため、その誤りを合成化学的に証明し、最終的に正しい絶対立体配置を決定した結果について述べている。

第四章では、**Kaitocephalin** の構造活性相関の解析を行った結果について述べている。

本化合物の活性発現部位を解明することにより、活性発現に必要な最小限の骨格を有する化合物を指標にして、人体に対して有用な高活性の化合物の探索が可能となる。そこで、まず **Kaitocephalin** の左側鎖が欠落した化合物、右末端のアミノ酸部位が欠落した化合物および **Kaitocephalin** の 2 種類の立体異性体について活性の評価を行った。それにより、**Kaitocephalin** の 2 種類異性体は天然物より弱い活性であり、**Kaitocephalin** の左側鎖が欠落した化合物および右末端のアミノ酸部位が欠落した化合物には活性が認められないことがわかった。さらに、**Kaitocephalin** の左側鎖の一部をもたない化合物の合成を検討中であり、これらの活性を評価することにより、更なる構造活性相関の解明を目指している。



Kaitocephalin

以上本論文は、脳神経保護作用物質に関して、単離、構造決定、活性、類縁体合成とその生物活性評価と極めて広範な有機化学的アプローチで研究を行った成果をまとめたものであり、学術上、応用上貢献するところが少なくない。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のあるものであると認めた。