

1. 課程・論文博士の別 論文博士
2. 申請者氏名（ふりがな） 中村昌幸（なかむら まさゆき）
3. 学位の種類 博士（薬学）
4. 学位記番号 博薬 第 15861 号
5. 学位授与年月日 平成 16 年 1月 14 日
6. 論文題目 有機化学的手法に基づくスフィンゴ脂質代謝阻害剤の研究
7. 審査委員会委員
(主査) 東京大学 教授 小林 修
教授 柴崎 正勝
教授 福山 透
助教授 徳山 英利
助教授 眞鍋 敬
8. 提出ファイルの仕様等 中村昌幸論文要旨.pdf Adobe Acrobat Mac OS X

審査の結果の要旨

氏名 中村 昌幸

近年、主要膜脂質グループであるスフィンゴ脂質は、その分解代謝産物が細胞内の伝達物質に関与していることなど、生体内において極めて重要な役割を果たしている分子であることが明らかとされ、新たな創薬のターゲットとして注目を集めている。本論文では、有機化学的手法を用いて、真菌のスフィンゴ脂質生合成経路における酵素阻害剤 khafrefungin の大量供給を目指した全合成と構造活性相関に関する研究、及び新規な有用物質創製のための不斉反応の開発、特にスフィンゴ脂質合成阻害剤である sphingofungin 類を合成する際に有力な手法となる、触媒的不斉向山アルドール反応を鍵とする光学活性 β -ヒドロキシ- α -アミノ酸の合成法の開発の結果について述べている。

まず第一章では、スフィンゴ脂質生合成経路における酵素阻害剤 khafrefungin の全合成及び誘導体合成について述べている。Khafrefungin は 1997 年に単離された抗真菌剤であり、真菌のみに存在する inositolphosphorylceramide (IPC) 合成酵素を特異的に阻害することから、創薬の見地からも有望なリード化合物である。既に当研究室において、その絶対立体配置の決定および初の全合成を達成している。第一節では、khafrefungin と同じく IPC 合成酵素阻害剤である環状デブシペプチドの aureobasidin A (AbA) が、構造が大きく異なるにもかかわらず、分子レベルで IPC 酵素中、同じアミノ酸部位を認識している可能性を示唆する結果を得ている。この興味深い結果をさらに解明するためには、khafrefungin の構造活性相関の研究、khafrefungin を用いての生物学的、遺伝学的研究などが必要となり、khafrefungin の量的供給が不可欠である。しかしながら khafrefungin は天然から極微量しか得ることができず、また最初の全合成は効率性に問題があり量的供給は困難である。

そこで第二節では、大量合成かつ誘導体合成も視野に入れた khafrefungin の効率的な全合成研究を行っている。まず、khafrefungin を三つのフラグメント (A, B, C) に切断し、各フラグメントの合成を行っている。高アンチ選択的触媒的不斉向山アルドール反応等を鍵反応とすることで、全てのフラグメントのマルチグラムスケールでの合成を達成している。フラグメント B と C をカップリングさせた後、工程数が最も長いフラグメント A を結合させることとし、まず Keck のエステル化を行っている。続く鈴木カップリング反応について、操作性、試薬の毒性を考慮して条件検討を行った結果、ワンポットで反応が円滑に進行することを見出し、カップリング体 3 g

を得ている。さらに変換後、目的物である khafrefungin を 200 mg 合成することができ、大量供給が可能な効率的な全合成を達成している。さらに合成した khafrefungin を用いて代謝実験等の各種評価を行っている。また詳細な NMR 実験の結果、C4 位と C7 位の水素間に強い NOE が観測され、khafrefungin は C4 位において折れ曲がり構造を有していることが示唆されている。

第三節では以上の結果を考慮して、活性と代謝安定性の向上、並びに特徴的な折れ曲がり構造の働きを明らかにするため、誘導体をデザイン、合成し、第四節において構造活性相関に関する知見を得ている。その結果、合成した khafrefungin から誘導した六員環ラク톤は、天然体と同程度の活性を示している。また、折れ曲がり構造を基に設計、合成した誘導体では、活性が消失している。一方、エステル部を含めたアルドン酸部は、僅かな構造変換で活性が消失したことから、抗真菌活性には非常に敏感であることを明らかにしている。

第二章では、キラルジルコニウム触媒を用いる光学活性アミノ酸誘導体の不斉合成について述べている。

β -ヒドロキシ- α -アミノ酸は、天然生理活性物質に多くみられる構造であり、また、創薬化学においても異常アミノ酸の一つとして、有用なビルディングブロックである。アルデヒドとグリシン誘導体のアルドール反応は、 β -ヒドロキシ- α -アミノ酸の最も効率的な合成手法の一つである。しかしながらこれまでの報告例では選択性、基質一般性や誘導体への変換等に課題があり、有用かつ実用的な反応開発が望まれていた。本論文は、キラルジルコニウム触媒を用いて、sphingofungin B や他の有用化合物へと誘導可能なアンチ- β -ヒドロキシ- α -アミノ酸を合成する、触媒的不斉アルドール反応の研究結果について述べている。

すなわち、キラルジルコニウム触媒存在下、グリシン由来のケテンシリルアセタールを基質として検討を行い、触媒量、添加剤を検討することで、アンチ付加体が優先的かつ高いエナンチオ選択性をもって得られることを明らかにしている。キラル配位子として、(R)-3,3',6,6'-I₄BINOL を用いて反応を行ったところ、さらに高アンチ選択性、高エナンチオ選択性でアルドール付加体を得られている。さらに最適化を行った結果、基質の slow addition により、両立体選択性が共に向上している。本反応の生成物は sphingofungin B 等の天然物において重要な鍵中間体の部分構造である。

以上、本論文においては、有機化学的手法によりスフィンゴ脂質代謝阻害剤の研究を行い、khafrefungin 合成における各フラグメントのマルチグラム合成、および khafrefungin の大量供給ルートの確立を行い、加えて合成した khafrefungin を用いた

各種評価、さらには構造活性相関に関する研究も行っている。また、キラルジルコニウム触媒を用いる触媒的不斉向山アルドール反応によって、アンチ- β -ヒドロキシ- α -アミノ酸の高立体選択的合成を達成している。本反応を用いることにより、スフィンゴ脂質生合成阻害剤 sphingofungin 類の合成等が可能であると期待できる。したがって本論文は、有機合成化学、医薬品化学の分野に貢献するところ大であり、よって博士（薬学）の学位に値するものと判定した。