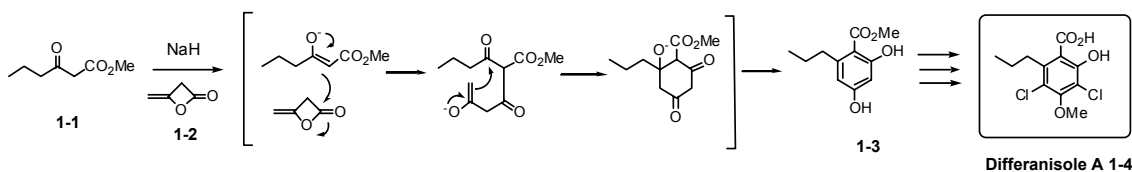


論文審査の結果の要旨

申請者氏名 鎌田 厚

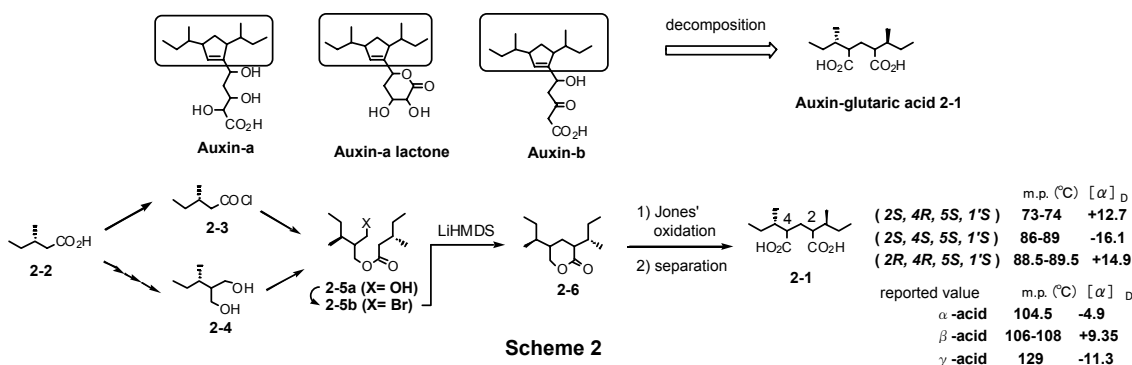
本論文は生理活性物質に関し、有機合成化学的アプローチで構造解明や有用化合物の創製を行ったものであり、3章よりなる。有機合成化学は、これまで科学研究の対象として、あるいは科学研究のツールとして発展してきたが、特に生理活性物質に関する研究において多大な成果を収めている。筆者は、この観点から以下の3つの合成研究を行った。

まず第1章では分化誘導活性物質であるディフェラニソール A の合成について述べている。土壌細菌 *Chaetomium* RB-001 の培養液から単離されたディフェラニソール A (Differanisole A, 1-4) は、Friend 白血病細胞やマウス神経芽腫細胞等の腫瘍細胞に対して分化誘導作用を示すとともに芳香環が全置換されており、生理活性的にも合成的にも興味深い化合物である。筆者は、 β -ケトエステル 1-1 とジケテン 1-2 との反応による4置換レゾルシン型化合物 1-3 の形成を鍵段階とし、目的物 1-4 をわずか4工程で合成することに成功し (Scheme 1)、応用性の高い合成アプローチを示すことが出来た。



Scheme 1

第2章ではオーキシングルタル酸の合成について述べている。植物子葉鞘の光屈曲現象を誘導する物質として、1930年代に Kögl らはオーキシシン-a、オーキシシン-a ラクトンおよびオーキシシン-b を単離し、加えてオーキシシン類の分解産物であるオーキシングルタル酸 2-1 の全異性体を合成したと報告した (Scheme 2)。



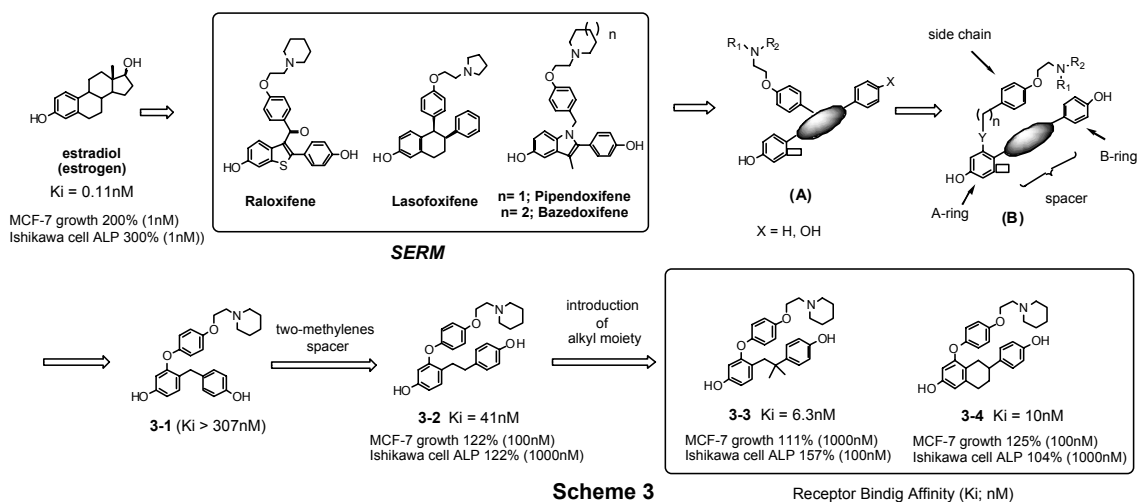
Scheme 2

その後、Kögl らの単離法には再現性が認められなかったこと、合成オーキシシン-b ラクトンの立体異性体混合物がオーキシシン様活性を示さなかったこと等の理由から、オーキシシン類の存在は疑問視されていたが決定的な証明には至っていなかった。筆者は、2-1 を合成しその物性値が Kögl らの報告値と異なることを証明できたならば、オーキシシン類の共通構造

であるシクロペンテン部分の存在を、ひいてはオーキシンの存在を否定できると考えた。そこで、2-1の全異性体を合成し、それらの物性値をKöglの報告値と比較した。

2-1の合成はScheme 2に概要記載の方法にて行った。合成したジアステレオマーの比旋光度や融点は、Köglらの報告値と明らかに異なっていた。これによりKöglらが合成したとするオーキシシグルタル酸のデータは虚偽であり、Köglらのオーキシン類の存在そのものも否定する強力な証拠が示された。

第3章では選択的エストロゲン受容体調節化合物(Selective Estrogen Receptor Modulator, SERM)の探索合成研究について述べている。SERMは、生殖器以外の臓器にエストロゲン様作用を及ぼす一方で生殖器にはエストロゲン拮抗作用を示すことを特徴とし、生殖器への副作用が少ないエストロゲン受容体作動薬として閉経後骨粗鬆症等の治療に用いられている。筆者は、前記疾病治療に資すべく新規SERMの探索合成研究を行った。まず、既知SERMの構造活性相関から仮想薬物構造(A)を想定し、それから(A)と位相的に同等な新規合成標的化合物(B)を考案した(Scheme 3)。次に(B)をプロトタイプとして、エストロゲン受容体結合能を指標とした合成展開を行った結果、A環とB環を繋ぐスペーサーへのアルキル基導入により結合能が向上することを見出した。さらにこの知見を基にエストロゲン受容体に良好な結合能を示す化合物3-3と3-4を合成した。また、ヒト乳癌由来MCF-7細胞の増殖促進作用とヒト子宮内膜癌由来Ishikawa cellのアルカリフォスファターゼ(ALP)産生促進作用を指標とした生殖器に対する副作用評価を行った。その結果、これらの化合物の刺激作用はエストラジオールの1/100以下であることが判明し、SERMとしての資質を有する新規化合物を創出することに成功した。



以上、本論文は、3種類の生物活性物質に関して、短工程での合成法の確立・天然物としての存在の否定・医薬品として有望な高選択的活性物質の創成をおこなったものであり、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あるものと認めた。