

論文審査の結果の要旨

氏名 志田 健

本論文は、ポリ環状エーテル化学構造を有する海産毒に共通して見られる中員環エーテルの立体配座に関し、その部分構造モデルを合成してこれを詳細な立体構造解析に用いることの有効性について報告したものであり、序論、本論 1～5 章と結論の各章、および実験の部により構成されている。実験の部ではそこでの詳細な記述により、読者による追試と用いた化合物の同定がすべて可能となっている。

序論では、中員環エーテルの可変立体配座が、この構造を分子中央部に含む海産ポリ環状エーテルの強力な毒性発現に重要な関与をしている可能性について、これまで報告されているその実験的根拠とともに背景として述べられており、本研究で行なったこの部分に関する詳細な立体構造解析の意義付けがなされている。また、合成した天然物部分構造モデルを用いる立体構造解析が天然物そのもので行なう場合に比べて有利な点、この観点から本法がこれまで鎖状部分の相対立体配置決定に用いられてきた経緯、そして本研究はその環状構造への適用拡張を目指すものであるという位置づけが、その潜在的問題点とともに明確に述べられている。

本論文第 1 章では、実際にこの類の天然物であるブレベトキシン B の中員環モデル化合物を合成し、水素および炭素 13 核磁気共鳴 (NMR) における化学シフトが天然物とよい一致を示すことで、合成モデルによる立体構造解析の妥当性を見出している。続く第 2 章では、第 1 章で示された中員環エーテル部分構造モデルを用いる構造解析の妥当性・有用性をイエットキシン C26 位の相対立体配置確定を通じて証明している。

第 3 章では C-13 NMR により観測されたトランス縮環 8 員環エーテルの遅い立体配座相互変換に関して詳細に記述されている。これまでに H-1 NMR による 9 員環エーテルでの同様な現象は報告されていたが、8 員環エーテルに関しては本研究結果が初めての知見で

あり、この結果ブレベトキシシンAの8員環部がこれまで提唱されていた9員環部と協調して、本天然物分子全体の遅い配座交換に寄与していることを示唆している。同章ではまた、縮環部の置換基および隣接する環の員数による配座の存在比への影響が述べられており、モデル化合物の化学シフトが天然物とよい一致を見ない場合での改良モデル設計での指針も得ている。

前章で得られた結果から、第4章では名古屋大学のグループにより報告されたシガトキシシン HIJ 8員環部合成モデルの立体配座解析に疑問を生じた結果、同化合物を別ルートで合成し報告とは異なるNMRデータを得ることでこの誤りを明らかにしている。続く第5章では、本方法論をこれまで曖昧であったガンビエル酸 C12 位の立体配置決定に適用し、この決着を付けている。

以上本論文の研究内容は、未だ解明されていない海産ポリ環状エーテル分子の毒性発現機構解明を分子全体の「形」で迫ろうとするものであり、ここで築かれた手法を基にしてこのアプローチによる研究を推進すること、及び従来行われてきた他の研究手法で得られる結果を併せることで、こうしたポリ環状エーテル海産毒分子によるその標的とされる膜タンパク質の認識および機能介入の一般的機構解明に繋がる可能性を持つ。なお本研究は、論文提出者の研究室で以前より行なわれてきた研究に基づくものであるが、研究課題の発案、モデル化合物の設計、合成経路設定と実施、およびそれらのNMR解析、これらの分子に関する分子力場計算、そして得られた実験結果の考察はすべて申請者自らによって行なわれたものであり、その寄与に関しての疑いの余地はない。

よって、本論文提出者である志田健は、博士（理学）の学位を授与される資格があるものと認める。