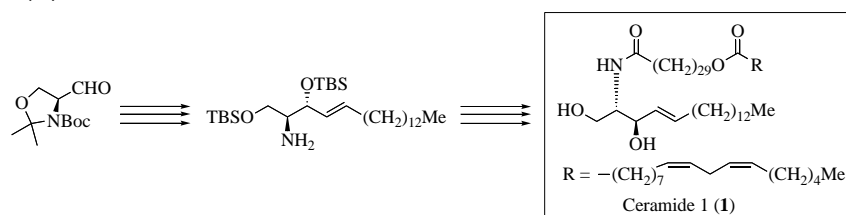


論文審査の結果の要旨

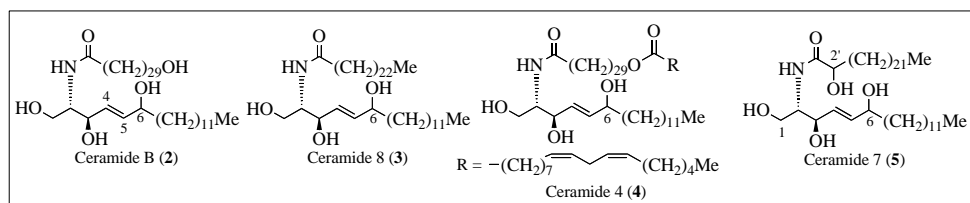
申請者氏名 増田 唯

イギリスの Thudichum によって 1874 年に脳組織よりはじめてスフィンゴ脂質が単離されて 130 年あまりがたった。現在では、スフィンゴ脂質は微生物、植物、動物、すべてに共通する生体成分で、多様な生物活性の担い手であることが明らかになっている。しかしながらスフィンゴ脂質は天然から微量にしか得られない場合が多々あり、その絶対立体配置が決定されていない化合物も多数存在する。本論文はスフィンゴ脂質関連物質の合成研究をまとめたものであり二部より構成されている。第一部ではスフィンゴ脂質の絶対立体配置の決定と大量供給を目的とした合成について、また第二部ではそのスフィンゴ脂質合成手法を応用しての、スフィンゴ脂質関連物質の合成研究について論じている。

第一部ではスフィンゴ脂質合成研究として、人間の皮膚より単離されたセラミド類の合成を行なっている。人体内からの水分の損失を防ぐ役目を果たしている皮膚は、細胞間に存在する脂質の多重構造によって形成されており、これは脂質ラメラと呼ばれている。脂質ラメラはセラミド、コレステロール、脂肪酸の 3 成分で構成されているが、中でもセラミドの含有量は極めて多い。第一部第一章では健常人皮膚セラミドである Ceramide 1 (1) の合成を行なった。この Ceramide 1 (1) は脂質ラメラの構築にもバリア機能の発現にも必須であることが知られており、またアトピー性皮膚炎では皮膚中における存在量の減少が報告されている。皮膚中セラミドの中でも重要な役割を果たしていると考えられている Ceramide 1 (1) の第一合成を達成した。

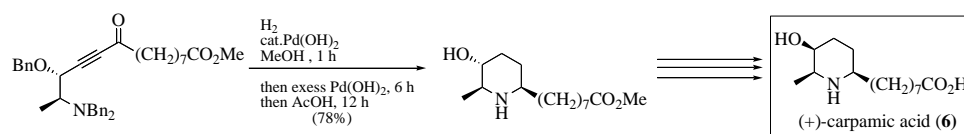


第一部第二章では高齢者特異的なセラミド類 2,3,4,5 の合成を行なっている。角層セラミドの特徴は、脂肪酸の鎖長が長く 20 から 36 にわたっていること、ヒドロキシル化されたものが 60% 以上に及んでいることである。また高齢者ではこのヒドロキシル化されたセラミドの割合が増加することも確認され、老化現象とセラミドの関連性も示唆され興味深い。これらの第一合成を達成し、不明であった 6 位及び 2' 位の水酸基の絶対立体配置をそれぞれ R であると決定した。

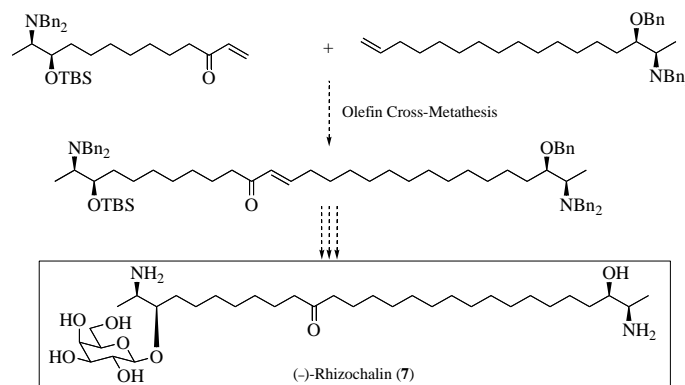


第二部ではスフィンゴ脂質関連物質の合成研究を行っている。第二部第一章ではスフィンゴ脂質合成手法を応用することでピペリジナルカロイド骨格の効率的な合成法を見いだした。先に述べた高齢者特異的な皮膚セラミドの合成において 6 位に水酸基を有する新規スフィンゴ脂質の合成法を確立したが、この酸素官能基を足がかりに分子内環化反応を行なうことにより、ピペリジン骨格の合成にもスフィンゴシン合成の手法が応用可能であると考えた。

そこで目的化合物としてパパイヤ科の植物 *Carica papaya* より単離され民間解熱薬として使用されてきた *Carpine* の単量体成分(+)-Carpamic Acid (6) を目的化合物として選択した。以下に示すような分子内環化反応を鍵反応としてその合成を達成することで効率的かつ幅広い応用が可能なピペリジナルカロイド骨格構築法を確立した。



第二部第二章では 1989 年に海綿 *Rhizochalina incrustata* より単離された抗菌性物質である (-)-Rhizochalin (7) の合成研究を行っている。(-)-Rhizochalin (7) はスフィンゴシンが二量化していると思われるが非対称な構造をしている。この特異な構造に興味を持ち、合成研究を行っている。現在は左側部分と右側部分の合成は達成しているので鍵反応として Olefin Cross-Metathesis を用いた二量化反応の検討を行なっている。



以上本論文は、「スフィンゴ脂質を中心とした含窒素天然物の合成研究」を基盤とした効率的な合成法の確立、天然物の絶対立体配置の決定、合成試料の供給等、関連他分野とも連携した有機合成化学の成果をまとめたものであり、学術上ならびに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。