

# 論文審査の結果の要旨

氏名 佐々木 真聡

植物プランクトンである渦鞭毛藻により生産され、魚類の大量斃死や魚貝類への蓄積を経由した人間の食中毒をもたらすポリ環状エーテル天然海産毒は、これらに共通する疎水性化学構造とその分子長よりタンパク質膜貫通部位への親和性を有し、これが毒性発現に関与することが提唱されているが、その実験的根拠はまだない。本論文はこの作業仮説を、十数個の環状エーテル構造が梯子状に縮合した海産毒分子化学構造の最大公約部分を抽出することで単純化したモデル分子複数種を設計、化学合成し、これらと膜貫通部位モデルとしての $\alpha$ -螺旋ペプチドとの複合体形成を分光学的に観測される後者の構造変化により裏付けたものであり、本論1～4章と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、読者による追試と化合物の同定がすべて可能となっている。

本論文第1章は序論であり、部分的に類似した化学構造を有するも細胞生理学的には異なる作用を示すポリ環状エーテル分子相互で細胞膜への結合にて競合することなど、冒頭の作業仮説に至った状況証拠が紹介されている。加えて本研究で用いた有機合成での方法論が述べられ、これを適用することによる本研究の今後の発展可能性が示されている。さらに同様の目的で特定の天然物分子の類縁体に関してなされた従来の研究が紹介され、より一般的な抽出構造を用いた本研究の独創性とその位置付けが明確になっている。

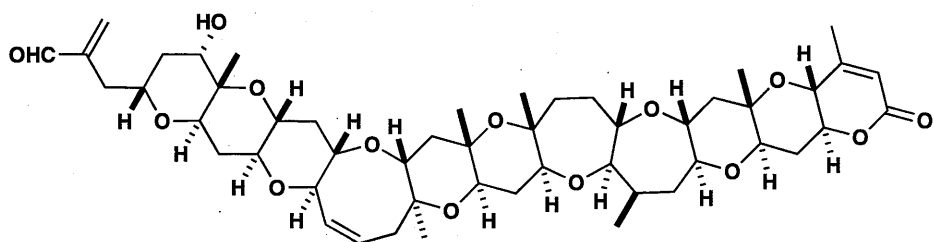
第2章では、天然物分子である赤潮毒プレベトキシンとその放射性トリチウム標識体を用いて行った実験において、この分子の作用標的とされる神経および筋細胞の電位依存性ナトリウムチャンネルが発現されていないとされる複数の細胞系に対する部分的な競合結合阻害を示すという上述の作業仮説を強化する知見が述べられている。ここで構築した試験系は、今後合成されるべき一連のモデルを含めたポリ環状エーテル分子の膜タンパク質への非特異的親和性を簡便に検証する手段を供するものである。

第3章では多くのポリ環状エーテル天然物にみられる部分構造のうち2種の5環性ポリ

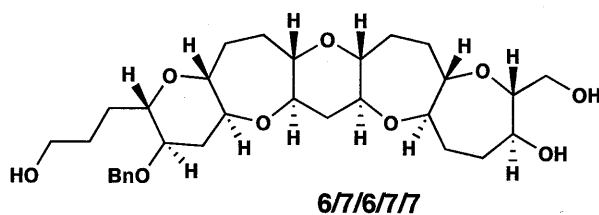
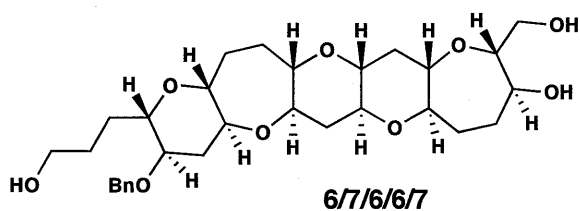
エーテル（下図）の分子設計および合成に関して述べられている。これらの分子は共通する前駆体からの発散的調製とそれらの収束的結合による効率的な合成が可能であり、脱保護と官能基変換により天然物に匹敵する分子長を有する今後のモデル化合物合成での有用な部品となるべく設計されている。続く第4章では前章で自ら設計、合成した2種の5環性モデル分子に関して、タンパク質膜貫通部位を構成する $\alpha$ -螺旋構造を有するモデルペプチドとして多用されるミツバチ毒メリチンとのメタノール溶液中での相互分子認識を、円二色性スペクトルで観測されるこのペプチドの二次構造変化を指標に調べた経緯が述べられている。この結果、より可動性の高い分子全体の立体配座を有する6/7/6/7/7のみがその濃度に依存してメリチンの $\alpha$ -螺旋構造を安定化するという新事実を見出しており、これはプロトン供与性ペプチド残基と合成分子のエーテル酸素との多点水素結合が、後者の可動性により有利になるためであると考察している。さらにこれら2種の5環性モデル分子を第2章で述べられているブレベトキシンの競合結合試験系に適用した結果、前者による特異的結合の阻害は見られなかったことを追記しており、これは細胞膜中での分子認識におけるポリ環状エーテル分子長の重要性を示唆するものと考察している。

以上本論文の研究内容は、複数の研究グループにより提唱されている海産ポリ環状エーテル分子の毒性発現における分子機構を分光学的手段により検証したものであり、ここで築かれた手法による研究を推進することで、こうしたポリ環状エーテル海産毒分子とその標的とされる膜タンパク質との分子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示している。なお本研究課題立案の一部は橘和夫との協同によるが、具体的な実験計画の立案、モデル化合物の設計、合成経路設定と実施、および分子認識に関する一連の実験と得られた結果に対する考察はすべて論文提出者自らによって行なわれたものであり、その寄与に関して疑いの余地はない。

したがって、本論文提出者である佐々木真聡は、博士（理学）の学位を授与されるに値するものと認める。



**Brevetoxin B**



**Bn = -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>**