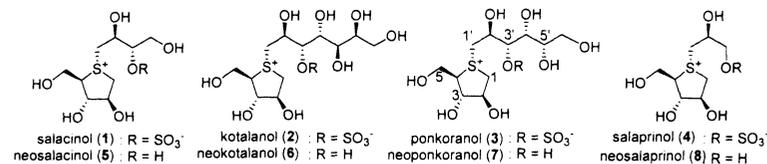


論文内容の要旨

氏名	謝 唯 佳
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	薬第94号
学位授与の日付	平成23年3月22日
学位授与の要件	学位規程第4条第1項該当
学位論文題目	Structure Activity Relationship Studies on New Sulfonium Type $\alpha$ -Glucosidase Inhibitors from <i>Salacia</i> Genus Plants サラシア属植物由来新規スルホニウム塩型抗糖尿病作用成分の構造と活性に関する研究
論文審査委員 (主査)	教授 村 岡 修
(副主査)	教授 松 尾 圭 造
(副主査)	教授 三 木 康 義

1977年に salacinol (1) がインドやスリランカの伝統医学、アーユル・ヴェーダにおいて糖尿病の治療に使用されている天然薬物 *Salacia reticulata* から  $\alpha$ -glucosidase 阻害活性を示す成分として単離されて以来、その関連スルホニウム硫酸分子内塩 kotalanol (2), ponkoranol (3), saraprinol (4) およびその脱硫酸エステル体, neosalacinol (5), neokotalanol (6) が、同属植物から相次いで単離されている。これらの阻害活性は極めて強力で、糖尿病治療薬の voglibose および acarbose に匹敵することが判明している。本論文は、新たな抗糖尿病薬のリード化合物をこれらサラシア属植物由来の新規スルホニウム塩に求め、2010年、新たに発見された関連化合物 neoponkoranol (7) neosaraprinol (8) の構造研究も含め、これらスルホニウム塩の構造と活性の相関関係について検討を加えている。



1998年の発見以来、長らく側鎖の絶対構造が不明であった kotalanol (2) について、天然から得た標品をアルカリ分解に付し、生成した化合物を別途合成し同定することにより、その絶対構造を確定している。本アルカリ分解の過程において、極めて特異な脱保護を伴う閉環反応を見出している。2008年、サラシア属植物から  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害作用への主たる寄与活性成分として、新たに単離されたスルホニウム塩 (9) と13員環状スルフォキシド (10) の構造について検討を加えた結果、9 および10が、5 および6 あることを明らかにし、あわせて両者の簡便な合成法も確立している。2010年には、新たに2種のスルホニウム型活性成分が共同研究者により単離され、これらの構造研究を行い7 および8 と同定を行っている。本研究により、これまでその存在が予見されたスルホニウム塩すべてが単離・同定および合成されたことになった。また、2の構造研究の過程で、その絶対構造確定のために、数種の側鎖置換基の立体異性体 (11-16) の合成を検討し、これらの合成とその過程で遭遇したヘプチトール類の特異な反応性を見出している。さらに、本スルホニウム塩の構造活性相関研究を続け、7の側鎖部の立体化学異性体 (3'-*epi*-7 および 5'-*epi*-7) の合成し、3'-*epi*-7 が天然品7を凌ぐ強い阻害効果があることを見出している。また、全ての天然スルホニウム塩に共通の5員環チオ糖部の6員環への変換についても検討し、6員環チオ糖 (17) の合成過程において、ビスエポキシド (18) の特異な閉環反応を見出し、文献上の誤りも訂正している。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本論文は、インド・スリランカにおける伝統医学（アーユル・ヴェーダ）において、糖尿病の治療に用いられている天然薬物 *Salacia Reticulata* 由来の抗糖尿病作用成分 kotalanol (1)、neokotalanol (2) に代表される新規スルホニウム塩に、新たな抗糖尿病薬のリード化合物の創製を求め、昨年新たに発見された関連化合物 neoponkoranol (3)、neosalaprinol (4) の構造研究も含め、これらスルホニウム塩の構造と活性の相関関係について検討を加えたものである。

1998年の発見以来、側鎖の絶対構造が不明であった 2 について、天然品をアルカリ分解に付して得た化合物の別途合成によりその絶対構造を確定するとともに、本分解反応の過程で、極めて特異な脱保護を伴う閉環反応を見出している。また、2008年、サラシア属植物から $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害作用への主たる寄与活性成分として、新たに単離・同定されたスルホニウム塩 (5) と 13 員環状スルフォキシド (6) が、それぞれ neosalacinol (7) および 2 であることを明らかにし、あわせて両者の簡便な合成法も確立している。さらに、2010年に新たに単離された 2 種の関連スルホニウム塩型活性成分 (3 および 4) の同定にも成功している。このように極めて強い抗糖尿病作用を示す新規スルホニウム塩に関して、提唱構造の誤りを改訂したことは高く評価できる。

一方、構造活性相関研究では、2 の数種の側鎖置換基の立体異性体の合成を検討し、これらの合成とその過程で遭遇したヘプチトール類の特異な反応性を見出している。さらに、関連スルホニウム塩 neoponkoranol (8) の側鎖部の立体化学異性体 (3'-*epi*-7 および 5'-*epi*-7) の簡便合成法を独自のアイデアで立案し、3'-*epi*-7 に 7 を凌ぐ強い化合物の創製に至ったことは評価できる。また、全ての天然スルホニウム塩に共通の 5 員環チオ糖部の 6 員環への変換についても検討し、6 員環チオ糖 (8) の合成過程において、ビスエポキシド (9) の特異な閉環反応を見出し、文献記載の反応経路の誤りを訂正できたことも、大いに評価できる。

以上、本研究の手法および実験の展開方法ともに論理的かつ合理的で、得られた結果は天然物化学の分野のみならず、スルホニウム塩を先導化合物とする新規抗糖尿病の創製研究に資するところ大である。よって本論文は、博士論文として相応しいものと認める。

氏 名	名 <sup>な</sup> 古 <sup>こ</sup> 屋 <sup>や</sup> 博 <sup>ひろ</sup> 之 <sup>ゆき</sup>
学位の種類	博 士 (農学)
学位記番号	農 第 1 4 7 号
学位授与の日付	平 成 22 年 9 月 15 日
学位授与の要件	学位規程第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	細胞工学的手法を用いたアマゴの育種とその応用に関する研究
論文審査委員 (主 査)	教 授 太 田 博 巳
(副主査)	教 授 滝 井 健 二
(副主査)	教 授 細 谷 和 海