

薬学 研究 科

平成 26 年度

(論文提出による博士論文)

筒 井 望

学位論文審査結果の報告書

氏 名 筒井 望

生 年 月 日 昭和 58 年 8 月 22 日

本 籍 (国籍) 日 本

学位の種類 博 士 (薬 学)

学位記番号 第 123 号

学位授与の条件 学位規程第 5 条 2 項該当
(博士の学位)

論 文 題 目

Acremomannolipin A の構造と活性相関に関する研究

審 査 委 員

(主 査)

村岡 修



(副主査)

三木 康義



(副主査)

仲西 功



(副 査)



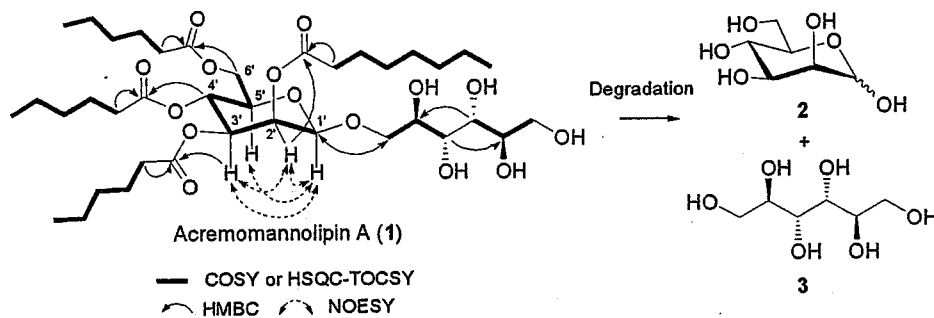
(副 査)



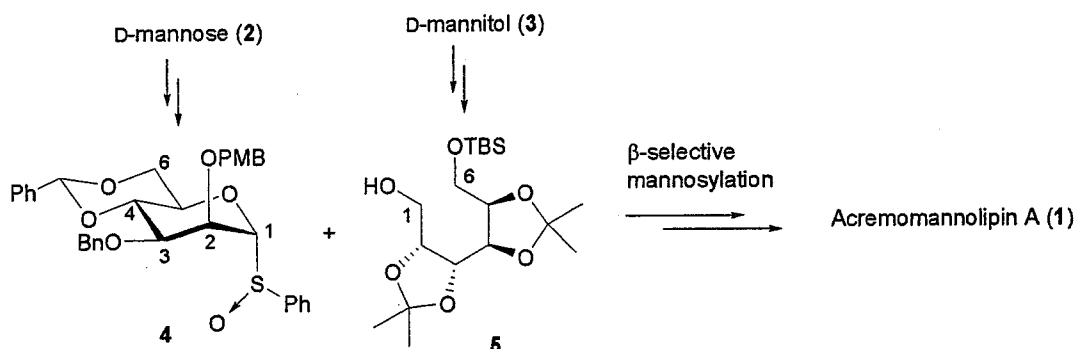
論文内容の要旨

Acremomannolipin A (1) は、申請者の研究グループが糸状菌, *acremonium strictum* の培養液の抽出物から、強いカルシウムシグナル調節作用を示す成分として単離した新奇糖脂質で、ゲノム薬理学的手法に基盤をおいた創薬アプローチを展開するために極めて重要な seed 化合物と考えられている。本論文は、1 の構造決定および初の全合成 (first total synthesis) ならびに 1 の構造活性相関について検討している。

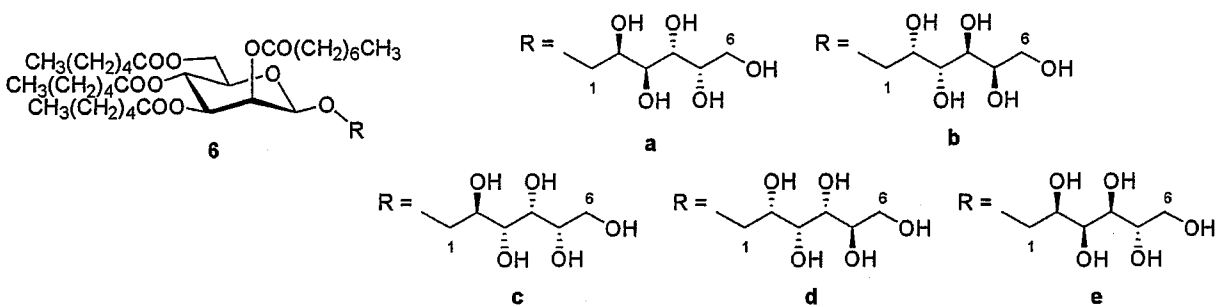
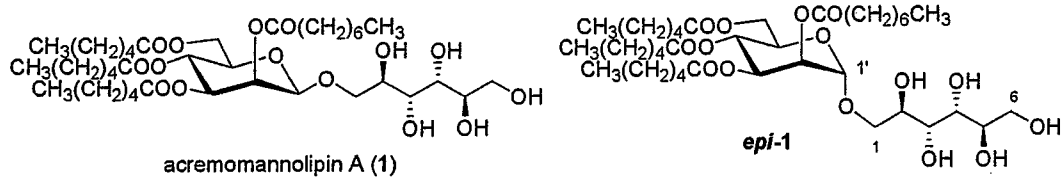
第一章では、COSY, HSQC-TOXCY, HMBC, NOESY などの分光手法を用いて、1 が高度にアシル化されたマンノピラノースとヘキシトールからなる糖脂質構造をもち、マンノピラノースの 3, 4, 6 位水酸基には、ヘキサン酸がまた 2 位にはオクタン酸がエステル結合していることを明らかにし、さらに、1 の分解反応 (加水分解、還元) 生成物についても詳細な分析を行い、糖部分が D-マンノース (2) ならびに側鎖部が D-マンニトール (3) であることを明らかにすることにより、1 の絶対立体化学を含めた新奇糖脂質構造の解明に成功している。



上記知見に基づき、第二章では 1 の簡便大量供給法の確立も踏まえた合成経路をデザインし、その全合成を検討している。効率的な合成を行う上で、出発原料となる D-マンノース (2) と D-マンニトール (3) が有する合計 11 種の水酸基の保護基の選択が肝要であるため、マンノースの保護基に ① 4, 6 位水酸基には 1 の β -グリコシド結合を立体選択的に形成するためにベンジリデンアセタールを、② 1 の 2 位オクタン酸エステルと 3, 4, 6 位ヘキサン酸エステルとを差別化するため、2 位水酸基には酸化的条件下で脱保護可能なパラメトキシベンジル (PMB) 基を、③ 3 位水酸基には、加水素分解によりベンジリデンアセタールと同時に脱保護可能なベンジル (Bn) 基を選び、これらの保護基を備えたマンノシル化のドナー (4) を設計している。一方、マンニトールの保護基には、酸性条件下で容易に脱保護を行うことのできる TBS 基およびアセトナイドを有するアクセプター (5) をデザインし、両シントンの β 選択的マンノシル化反応を鍵反応に用いて、1 の全合成を達成している。



第三章では、1の構造活性相関研究の一環として、アグリコンの立体化学の違いが活性に及ぼす影響を検討するために、1の α -アノマー (*epi*-1) を合成し、その活性を評価した結果、*epi*-1の活性が1と比べ著しく低下することから、本活性の発現には1の1'位マンニトール部の β 配置が活性発現に有効であることを明らかにしている。さらに、 β 配置のアグリコン部であるヘキシトールの立体化学の違いが活性に及ぼす影響についても検討するために Acremomannolipin A (1) 合成に用いた β 選択的マンノシル化を鍵反応としてマンニトール部水酸基の立体配置の異なる5種の類縁体 (6a-6e) を合成し、合成品のカルシウムシグナル調節作用を評価した結果、いずれの類縁体の活性も1と同等な活性を示すことから、ヘキシトールの水酸基の立体化学は活性発現に大きな影響を与えないことを明らかにしている。



論文審査結果の要旨

本論文は、糸状菌 *acremonium strictum* の培養液の抽出物から単離され、強いカルシウムシグナル調節作用を示すことからゲノム薬理学的手法に基盤をおいた創薬アプローチを展開するために極めて重要な seed 化合物と考えられている新奇糖脂質 Acremomannolipin A (1) の構造解析、初の全合成ならびに構造活性相関について検討をくわえたものである。

第一章では、MS, IR, NMR スペクトルを用いて高度にアシル化された新奇糖脂質構造を明らかにしている。特に、特殊 NMR スペクトルを駆使し、解析を困難にしていた中鎖アシル基の種類を決定するとともにその結合位置までを決定している。これに加えて、1 の分解反応も用いて、糖脂質の構成成分が D-マンノース (2) および D-マンニトール (3) であることを明らかにし、1 の絶対立体配置も含めた構造解析を達成しているところは高く評価できる。

第二章では、選択的な構築が困難とされている 1 の β -マンノシル結合を形成するためには、出発原料となる D-マンノース (2) と D-マンニトール (3) が有する合計 11 種の水酸基の保護基の選択が肝要となる。著者は、安価に入手できる 2 と 3 を用い、 β マンノシル化の原料となるマンノシルドナーおよびアクセプターの構造を独自のアイデアで綿密に設計し、極めて高い β 選択性で合成中間体を合成することに成功するとともに、その中間体から好収率で Acremomannolipin A (1) を得ている。この合成経路は、1 の簡便大量合成法の確立も考慮されており、生物活性試験に供するために十分な量の 1 の供給を可能と判断でき、よく所期の目的を達成している。

第三章では、1 の構造活性相関研究の一環として、側鎖アグリコン部の構造が活性に及ぼす影響について検討するために、1 の α -アノマーおよびアグリコン部のジアステレオマーとして立体化学の異なる hexitol 誘導体を数多く合成し、合成品の活性試験結果の評価も的確に行うことにより、多くの知見を得ている。

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、得られた知見は、さらに強力な Ca^{2+} シグナル調節作用示す化合物の創製に資するところ大である。よって、本論文の内容は博士學位論文としてふさわしいものと判断いたします。