

学位論文審査報告書

報告番号	北里大 甲 第/067号	氏 名	中野 隼人
論文審査担当者	<div> <div>(主査) 北里大学教授</div> <div>砂塚 敏明</div> <div>印</div> </div> <div> <div>(副査) 北里大学名誉教授</div> <div>梶 英輔</div> <div>印</div> </div> <div> <div>(副査) 北里大学客員教授</div> <div>味戸 慶一</div> <div>印</div> </div> <div> <div>(副査) 北里大学教授</div> <div>花木 秀明</div> <div>印</div> </div>		
<p>[論文題目]</p> <p>「C2 対称ジラクトン骨格を基盤とした三次元構造 多様性指向型マクロライドライブラリーの開発研究」</p> <p>本論文は、天然物をモチーフとした新たなマクロライドテンプレートを発想し、それを利用した新規ライブラリーの構築と創薬展開に関するものである。</p> <p>[論文審査結果の要旨]</p> <p>マクロライドは大環状ラクトン構造を有する化合物群であり、様々な置換基・骨格を持つと同時に魅力的な生物活性を示す。マクロライド類の中でも、天然由来の 14 員環マクロライド化合物は報告数が多く、生物活性も多様性に富んでおり、創薬化学における重要なリード化合物の一つである。また、マクロライドは大環状化合物であるため、置換基の種類やその立体化学、環員数により大きく三次元構造が変化し、それに伴って生物活性も変化することが分かっている。近年では天然物の誘導体合成あるいは多様性指向型合成において従来から重要視されてきた官能基的多様性のみならず、三次元的多様性に富んだ誘導体合成も盛んに行われている。マクロライドに関しても三次元的多様性を指向した全合成経路の確立と立体構造活性相関研究が行われ、有用な化合物が見出されている。さらに、三次元的に広がりを持つ化合物は様々なタンパク質と相互作用しうることから、三次元構造多様性を持つライブラリーの構築あるいはその新たな手法が求められている。一方で、複雑な構造を持つ天然物になるにつれ、その化学合成に多大な労力を要する、化学修飾部位あるいは骨格変換部位が限られてしまうなどの問題も生じてくる。そこで、申請者は本研究において容易に合成可能かつ複雑な三次元構造を持つテンプレート、すなわち高度</p>			

に官能基化され、 sp^3 炭素を豊富に持つ 14 員環マクロジオライドテンプレートを設計した。そして、立体化学多様性を指向したライブラリーの構築法を確立することで独自のライブラリーを構築できると考え、本研究に着手した。さらにライブラリーを構築後、アミノ糖などの生物活性に重要となる置換基を導入し、生物活性の発現と構造多様性を評価した。

(1) エリスロマイシンを模倣した C2 対称マクロジオライドテンプレートの設計と三次元構造多様性を指向した合成戦略・

14 員環マクロライド天然物のエリスロマイシン (EM) をモチーフとして、新たな C2 対称マクロジオライドテンプレートの設計を行った。設計したテンプレートは C2 対称ジラクトン骨格に設計することで簡便かつ立体化学分岐的な合成が可能であり、骨格上に 10 個の不斉炭素を有していることから理論上 1024 通りの誘導体が合成できる。そして、設計したマクロジオライドテンプレートを基盤とし、山口あるいは光延法によるマクロラクトン化、Keck エステル化、Evans aldol 反応を鍵反応とした立体分岐的合成経路を立案した。ライブラリーの三次元構造多様性を確認することから、32 種の立体化学の異なるマクロジオライドの合成を計画した。

(2) 立体化学多様性を指向したマクロジオライドライブラリーの構築・

立案した合成計画に従い 32 種の立体異性体マクロジオライドテンプレートの合成を行った。市販の乳酸メチルを出発原料とし、二度の Evans aldol 反応を行うことで不斉点を制御した 4 種のハーフユニットを合成した。それらを Kech エ反応により組み合わせることで 16 種のリニアユニットを合成し、山口マクロラクトン化あるいは光延マクロラクトン化により環化させることで 32 種の立体異性体となるマクロライドテンプレートライブラリーの構築を達成し、立体分岐的合成経路も確立させた。

(3) 計算化学を用いたマクロジオライドテンプレートとライブラリーの三次元構造多様性の考察・

EM と類似した三次元構造を有するテンプレートを構築したライブラリーから選び、Schmidt グリコシル化によりアミノ糖であるデソサミンを立体選択的に導入することで新規マクロライドの創製を達成した。そして、合成したマクロライドについて溶液中のコンフォメーション解析を行った。その結果、計算化学 (CAMDAS プログラム) により算出した真空中の最安定配座と重メタノール溶液中の最安定配座が高い精度で一致することを明らかにした。また、32 種の立体化学の異なるマクロライドについて CAMDAS プログラムにより算出した

最安定配座を比較することで、設計したマクロジオライドテンプレートが幅広く三次元構造を有することを示した。

(4) 新規マクロライドとマクロジオライドアグリコンの生物活性評価と考察

本研究で合成したマクロライドとマクロジオライドについて抗菌活性をはじめとした様々な生物活性評価を行った。アミノ糖を導入したマクロライドは抗菌活性を示さないことが分かったが、それについて申請者は考察し、マクロラクトン環の広がりや C3 位の水酸基を理由として挙げている。また、生物活性評価の結果、合成した化合物中から新たに殺虫活性を示すマクロライドを見出すことに成功しており、マクロジオライドテンプレートを利用したライブラリーの有用性を示した。

以上のように申請者は、エリスロマイシンを模倣した C2 対称マクロジオライドテンプレートを発想するとともに、32 種の立体化学の異なるマクロジオライドテンプレートライブラリーを構築し、その立体化学分岐的合成経路も確立した。さらに、計算化学を利用することで EM と三次元構造が類似した新たなマクロライドの創製も行い、コンフォメーション解析から計算化学で算出した結果とほぼ一致していることを明らかにした。また、テンプレートの設計・合成とともに計算化学 (CAMDAS プログラム) による最安定配座を算出し、比較することで、マクロライドライブラリーの三次元構造多様性についても明らかにした。

本研究により、14 員環マクロライドの新たなライブラリー構築手法の基盤が確立され、多様性に富んだ分子の創製が可能になったと言える。今後構築したマクロジオライドテンプレートライブラリーを利用した有用な創薬リード化合物の創製が大いに期待される。また、これらの成果に基づく新たな研究展開が期待される。

本論文は、生命科学における有機化学及び創薬科学分野の発展に大きく寄与するものであり、生命科学領域の業績として高く評価出来る。

以上のように、学位申請者より提出された学位論文の審査と面接の結果、申請者は、博士（生命科学）の学位を授与するに値するものと判断した。