





学位論文審査報告書

報告番号	北里大 甲 第 1366 号	氏名	林 裕美
論文審査担当者	(主査)	北里大学教授	藤井 秀明 
	(副査)	北里大学名誉教授	梶 英輔 
	(副査)	北里大学准教授	岩月 正人 
	(副査)	北里大学准教授	白畑 辰弥 
<p>[論文題目]</p> <p>「<i>Kozupeptins, Antimalarial Lipopeptides Produced by a Fungus <i>Paracamarosporium</i> Species: Isolation, Structural Elucidation, Total Synthesis, Bioactivity, Development of a New Synthetic Method, and Structure-Activity Relationship</i>」</p> <p>[論文審査結果の要旨]</p> <p>林 裕美 氏の論文は、抗マラリア活性を有する新規リポペプチド <i>kozupeptins A, B</i> の単離・構造決定、および <i>kozupeptin A</i> の全合成研究、更には <i>kozupeptin</i> 類縁体合成とそれら類縁体における抗マラリア活性の構造活性相関研究に関するものである。</p> <p><u><i>Kozupeptins A, B</i> の単離および構造決定</u></p> <p><i>Kozupeptins A, B</i> は <i>Paracamarosporium</i> 属 FKI-7019 株培養液から単離された新規リポペプチドであり、クロロキン耐性株および感受性株の両方に抗マラリア活性を示すリポペプチドである。抗マラリア活性の高い <i>kozupeptin A</i> は <i>N,O</i>-アセタール型に結合したファイトスフィンゴシン部分、ペプチド部分、および脂肪酸部分を併せ持つ珍しい構造をもつが、ファイトスフィンゴシン部分については相対立体配置しか決定できなかった。しかし、全合成を行うことでその絶対立体配置が天然型のファイトスフィンゴシンであることを明らかにした。</p> <p><u><i>Kozupeptin A</i> の全合成研究</u></p> <p>林氏は、疎水性アンカー分子を用いることで <i>kozupeptin A</i> の全合成を達成した。疎水性アンカー分子を用いたペプチド合成法は、反応のモニタリング、精製、スケールアップが容易という液相合成法の利点と、開発時間が速く自動合成化が容易という固相合成法の利点を併せ持つ。本合成法の確立により、培養の再現性が不良であり、かつ天然物からは少量しか得ることができない <i>kozupeptin A</i> を、安定に、かつ高純度で提供することを可能と</p>			

した。また、kozupeptin A の全合成過程における中間体についての抗マラリア活性の評価も実施し、*N,O*-アセタール型に結合したファイトスフィンゴシン部分がホルミル基である化合物が、kozupeptin A の 30 倍以上強力な抗マラリア活性を有することを見出した。

Kozeptins 類縁体合成における抗マラリア活性の構造活性相関研究

先に確立した kokupeptin A の全合成法（第一世代合成法）は、ペプチド C 末端のカルボキシ基を Weinreb アミドに変換後ヒドリド還元する手法をとっていたが、多段階を要するだけでなく Weinreb アミドに変換する際にカルボニルの α 位でエピメリ化が起こるといった問題点があった。林氏は、Weinreb アミド型の新規疎水性アンカーを開発し、それを kokupeptin A の全合成に用いて反応数を減らすとともに、カルボニルの α 位におけるエピメリ化の問題点を解決した（第二世代合成法）。また、新規 Weinreb アミド型疎水性アンカーは、ヒドリド還元によって切り出すことで疎水性リンカーの回収が可能であり、原子効率の点からも優れている。本合成手法は、ペプチドアルデヒドの合成に広く適用可能な手法であると考えられる。さらに、異なった反応条件において切り離すことが可能である 2 種類の Weinreb アミド型疎水性アンカーを開発し、疎水性アンカー分子を用いたペプチド合成法にコンビナトリアル化学で用いられるスプリット・アンド・プールの手法を取り入れ、モデル反応によりそのコンセプトを示した。

開発した Weinreb アミド型の新規疎水性アンカーを用いて種々の kokupeptin 類縁体を合成、それらの抗マラリア活性を評価し、構造活性相関を明らかにした。

本論文は、世界三大感染症のひとつであるマラリアに対する新規治療薬提供のリード化合物の発見および構造活性相関研究であり、合成手法は近年注目されているペプチド性医薬品合成にも適用可能であることを示唆しており、創薬科学分野および有機化学、特にペプチド合成の発展に大きく寄与するものであり、高く評価できる。

以上のように、林氏より提出された学位論文の審査と面接の結果、同氏は博士（生命科学）の学位を授与するに値すると判断した。

なお、提出された学位論文には著作権上問題と成り得る点が散見されたため、著作権を考慮して修正するように申し入れた。