





学位論文審査報告書

報告番号	北里大 甲 第 1387 号	氏 名	齋藤 亮
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授	藤井 秀明	
	(副査) 北里大学教授	浅見 行弘	
	(副査) 北里大学准教授	岩月 正人	
	(副査) 北里大学客員教授	味戸 慶一	
<p>[論文題目] 「Puberulic acid の誘導体合成および Avermectin 類の収束的合成法の確立」</p> <p>[論文審査結果の要旨] 齋藤 亮 氏の論文は、北里研究所において見出されたトロポロン骨格を有する天然物 puberulic acid の誘導体合成とそれら誘導体の抗マラリア活性に関する構造活性相関研究、およびコンビナトリアルライブラリー構築を志向した avermectin 類の収束的合成法の開発に関するものである。</p> <p><u>Puberulic acid の誘導体合成とそれら誘導体の抗マラリア活性に関する構造活性相関研究</u></p> <p>Puberulic acid は強い抗マラリア活性を示し、かつクロロキン耐性株に対しても有効であることから、新規抗マラリア薬として期待される化合物である。しかしネズミマラリア感染マウスを用いた <i>in vivo</i> 実験において、経口投与では抗マラリア活性を示さず、皮下投与においては抗マラリア活性を示したものの毒性（死亡例）が認められた。よって、経口活性の獲得と毒性の低減を目的に、構造活性相関研究に着手した。所属研究室において報告されている全合成法を活用し、また全合成研究過程において見出された合成中間体および puberulic acid 類縁体の物性および化学的特徴（キレートを形成しやすい、トロポロン骨格は高い求電子性を有するなど）を念頭に誘導体合成を実施し、抗マラリア活性を評価した。その結果、抗マラリア活性発現には連続する4つの酸素官能基が重要であること、カルボキシ基部分は構造変換が許容される部位であることを見出した。経口活性を獲得し毒性を低減させるために、カルボキシ基部分を種々のケトンまたはエステル構造に変換した。特にケトン型誘導体合成においては、トロポロン骨格の有する強力な電子求引性のためにその合成に苦労したが、ケトン部分の前駆構造（アルコール）を導入した後トロポロン骨格を構築する手法を確立した。これら誘導体の中から、経口活性を示す化合物を見出</p>			

すに至った。また、ある化合物を用いた *in vitro* 抗マラリア活性試験において、血清アルブミンを添加することにより活性が 1/100 程度の減弱することを見出し、アルブミンとの結合を抑制する目的で、アミド誘導体を設計・合成した。特にアミンパーツとしてアミノ酸を用いた場合には高極性化合物となり取り扱いが困難となったが、疎水性タグ (HO-TAGa) を用いることで克服した。医薬品開発を念頭に置くとまだ改善の余地は残されるが、約 90 種の誘導体を合成し、経口投与において抗マラリア活性を示し、かつ *puberulic acid* と比較すると毒性が低減された化合物を取得した。

コンビナトリアルライブラリー構築を志向した avermectin 類の収束的合成法の開発

Avermectin 類は駆虫・殺虫活性、オンコセルカ症やリンパ系フィラリア症に有効であるばかりでなく、抗ウィルス活性、抗原虫活性、抗菌活性、抗腫瘍活性など多様な生物活性を有することが知られている。これらの活性についての構造活性相関研究が望まれるが、天然物から誘導化する手法では構造の多様性に限界がある。そこで齋藤氏は、3つのフラグメントをつなぎ合わせる avermectin 類の収束的合成法を立案し、ivermectin B1a アグリコン部分を合成目標化合物として収束的合成法の確立に取り組んだ。最大の難関は 16 員環マクロライドの構築であった。まず 2 つのフラグメントから誘導された上部ユニットと下部ユニットをエステル構造により繋ぎ、最後に閉環メタセシス反応によりマクロライドの構築を試みたが、目的物は全く得られなかった。これは分子内水素結合により環化前駆体のコンフォメーションが固定化されているため反応点が接近しにくいことが原因であると考え、上下ユニットを簡易なテザー構造 (エステル構造よりも鎖長が長い) により結合して分子の柔軟性を向上させ、反応点が接近できるようにするという戦略を立案した。テザー構造を種々検討し、コハク酸構造を介して上下ユニットを結合した時に効率的に閉環メタセシス反応が進行してマクロライドを構築できることを見出し、ivermectin B1a アグリコン部分の合成を達成した。本合成法は、既知の avermectin 類合成法と比較しても非常に効率的であり、今後の類縁化合物のコンビナトリアルライブラリー構築に大きく貢献するものである。

本論文は、生命科学における有機化学およ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できる。

以上のように、齋藤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。