

論文審査の結果の要旨

報告番号	博(生)甲第229号	氏名	平尾翔太郎
学位審査委員		主査 石橋郁人 副査 原研治 副査 岩尾正倫	
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>平尾翔太郎氏は、2007年4月に長崎大学大学院生産科学研究科博士後期課程に入学し、現在に至っている。同氏は、生産科学研究科に入学以降、海洋生産科学を専攻して所定の単位を修得するとともに、海洋生物由来の生理活性天然物の合成に関する研究に従事し、その成果を2009年7月に主論文「テロメラゼ阻害活性を有する海洋天然物ディクティオデンドリン類の合成研究」として完成させ、参考論文として、学位論文の印刷公表論文2編(うち審査付き論文2編)、学位の基礎となる論文2編(うち審査付き論文2編)を付して、博士(学術)の学位の申請をした。長崎大学大学院生産科学研究科教授会は、2009年12月16日の定例教授会において論文内容等を検討し、本論文を受理して差し支えないものと認め、上記の審査委員を選定した。委員は主査を中心に論文内容について慎重に審議し、公開論文発表会を実施するとともに、最終試験を行い、論文審査および最終試験の結果を2010年2月17日の生産科学研究科教授会に報告した。</p> <p>提出論文は、天草灘産のカイメン <i>Dictyodendrilla verongiformis</i> から単離され、がん細胞の無限増殖を可能にする酵素テロメラゼに対する阻害活性を有するピロロカルバゾール型アルカロイドであるディクティオデンドリン類の効率的な化学合成法の開発について述べられている。</p> <p>本論文は5章からなる。第1章では、研究の背景と目的について述べられている。</p> <p>第2章では、ディクティオデンドリン類を効率的に合成するための戦略について述べられている。3,4-ジヒドロキシピロールビストリフレートに対する段階的な鈴木-宮浦交差カップリング反応及び分子内ピナコールカップリングによるピロロカルバゾール骨格の構築を鍵反応として用いる各種誘導体の合成にも適応可能な柔軟な合成ルートを立案した。</p> <p>第3章では、上記合成戦略を基に行ったディクティオデンドリンの基本骨格を有する化合物の合成について述べられている。イミノ二酢酸エステルとシュウ酸ジメチルとの Hinsberg 型反応による</p>			

3,4-ジヒドロキシピロール骨格の構築、次いで、このもののビストリフレートに対する段階的な鈴木-宮浦交差カップリング反応により、鍵中間体である 3-アリーール-4-インドイルピロール-2,5-ジカルボン酸エステルを得た。さらに、2,5 位のエステル部位を活性エステル経由でベンゾイル基へと変換した。インドール 2 位へラジカル反応によりシアノメチル基を導入し、分子内アルドール縮合を行うことによりピロロカルバゾール環の構築を行い、ディクティオデンドリンの基本骨格化合物を合成した。しかしながら、このものから天然物までの変換にはさらに 8 工程を要すること、並びにシアノメチル化の収率が悪いことにより本法による天然物への変換は中止し、分子内ピナコールカップリング反応を用いるより効率的な合成法を検討した。

第 4 章では、先の合成法の改良によるディクティオデンドリン B の全合成について述べられている。あらかじめ 2 位にホルミル基等価基であるヒドロキシメチル基を導入した 7-アルコキシインドール-3-ボロン酸エステルを 3-アリーール-4-ヒドロキシピロールトリフレートとの鈴木-宮浦交差カップリング反応に用いることにより、3-アリーール-4-インドイルピロール-2,5-ジカルボン酸エステルとした。ピロール 2 位と 5 位に活性エステル経由で 2 つのベンゾイル基を導入し、インドール 2 位のヒドロキシメチル基をアルデヒドへと酸化した後、ヨウ化サマリウム(II) を用いた還元的カップリング及び脱水反応により 4 環性の 5-ヒドロキシピロロカルバゾール骨格を構築した。最後に保護基の着脱と硫酸エステル化を行い、ディクティオデンドリン B の全合成を完了した。なお、合成した化合物の MS、<sup>1</sup>H-NMR 等のスペクトルデータは天然物のものとよく一致しており、間違いなく合成が行われていることを確認した。

第 5 章では研究の総括と今後の展望について述べられている。本合成法は、16 工程、通算収率 6% と比較的短工程で効率的であること、及び、各種誘導体の合成にも適応可能であることにより、ディクティオデンドリンをリード化合物とする新規抗がん活性化合物の創製研究への応用が期待できる。

以上のように本論文は、特異な生理活性を有する海洋天然物の効率的な新規合成法を確立しており、今後の創薬研究への展開に大きく寄与することが考えられ、高く評価できる。

学位審査委員会は、海洋生産科学の分野において極めて有益な成果を得るとともに、水産学の進歩発展に貢献するところが大きく、博士(学術)の学位に値するものとして合格と判定した。