

論文審査の結果の要旨

報告番号	博(生)甲第231号	氏名	太田 剛
学位審査委員	主査	岩尾 正倫	
	副査	石橋 郁人	
	副査	畠山 智充	
	副査	木村 正成	
論文審査の結果の要旨			
<p>太田剛氏は、2005年3月に長崎大学工学部応用化学科を卒業後、2007年3月に同大学大学院生産科学研究科（博士前期課程）物質工学専攻を修了し、修士の学位を取得した。引き続き同年4月に同大学大学院生産科学研究科（博士後期課程）物質科学専攻に進学し、現在に至っている。</p> <p>同氏はこの間、海洋天然物ラメラリンを先導物質として新規抗がん活性物質ならびに抗 HIV 活性物質の設計、合成、および構造活性相関に関する研究に取り組んできた。その結果をまとめ、2009年12月に主論文「海洋天然物ラメラリンを先導物質とする新規抗がん、抗 HIV 活性物質の創製」を完成させ、参考論文3編（いずれも審査付き論文）を添え、博士（工学）の学位を申請した。長崎大学大学院生産科学研究科教授会は、平成21年12月16日の定例教授会において論文内容の要旨を検討し、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>提出論文の内容は次のとおりである。ラメラリンとは特異な多環性骨格を持つ海洋天然物であり、現在までに基本骨格上の置換様式が異なる約40種の誘導体が<i>lamellaria</i> sp.等の海洋生物から単離されている。これらの天然物の多くが、有用生理活性を示す。例えば、ラメラリンDは、DNAの複製に必須な酵素トポイソメラーゼ I を阻害することによりがん細胞増殖抑制活性を示す。また、ラメラリン骨格上のフェノール性水酸基が硫酸化されたラメラリン<math>\alpha</math>20-サルフェートは、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) の増殖に必須である酵素インテグラーゼを阻害し、HIV増殖抑制活性を示す。</p> <p>最近、フランス国立医学研究機構 (INSERM) のChristian Baillyらにより、ラメラリンDによるトポイソメラーゼ I 阻害分子機構を示唆するラメラリンD-DNA-トポイソメラーゼ I 三元複合体モデルが提案された。太田氏は、この複合体モデルに着目し、ドッキングシミュレーションにより新たな抗がん活性物質として1-デアリアルラメラリンDおよび1位置換1-デアリアルラメラリンDを設計し、これらの化合物の合成研究を行った。まず、ヒンスバーグ反応と鈴木-宮浦カップリングを鍵反応とするラメラリン系天然物の合成法を利用して1-デアリアルラメラリンDの合成を試みた。しかしながら、PIFA酸化によるラメラリン骨格構築が予想どおりに進行せず、目的物を得ることができ</p>			

なかった。そこで、*N*-ベンゼンスルホニル-3-プロモピロールの2位選択的リチオ化反応ならびにPd触媒分子内直接アリール化反応を鍵反応とする全く新たな合成経路を開発し、1-デアリールラメラリンDの合成を達成した。

引き続き、1位置換1-デアリールラメラリンDの合成について検討した。分子軌道計算により1-デアリールラメラリンDの前駆体である8,20-ジイソプロピル-1-デアリールラメラリンDにおいて、求電子置換反応が1位で選択的に起きることが予想された。そこで、実際に種々の求電子試剤と反応させた結果、1位にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、*N,N*-ジメチルアミノメチル基、フォルミル基、ニトロ基を持つ化合物を得ることができた。さらに、1位臭素置換体に対してCsF-Ag<sub>2</sub>Oをプロモーターとする鈴木-宮浦カップリングを行った結果、1位に種々のアリール基およびメチル基を持つ誘導体を良好な収率で得ることができた。最後にこれらの誘導体についてBCl<sub>3</sub>を用いてイソプロピル基を選択的に脱保護し、様々な1位置換1-デアリールラメラリンDを合成した。

このようにして得られた1-デアリールラメラリンDおよび1位置換1-デアリールラメラリンDについては、文部科学省がん特定領域研究化学療法基盤情報支援班に依頼し、39系からなるヒト培養がん細胞パネルを用いた*in vitro*での細胞増殖抑制活性評価を実施した。その結果、1位に塩素、メチル基、3,4-ジメトキシフェニル基を持つ化合物がラメラリンDと同様に強い活性を示した。一方、1位にフッ素、*N,N*-ジメチルアミノメチル基、フェニル基を持つ化合物では活性の低下が認められた。これらの結果は、1位置換基の立体的、電子的効果の違いが、ラメラリン-DNA-トポイソメラーゼ I 三元複合体の安定性に影響をおよぼし、細胞増殖抑制活性が変化したものとして解釈される。

一方、太田氏はラメラリンαの硫酸基が抗HIV活性におよぼす効果を検討するために、ラメラリンαの三種の硫酸エステル誘導体、すなわちラメラリンα 13-サルフェート、20-サルフェート、13,20-ジサルフェートの効率的な合成法の開発を試みた。まず、ヒンスバーグ反応と鈴木-宮浦カップリングを鍵反応とするラメラリン系天然物の合成法を用いて、20-ベンジル-13-メトキシメチルラメラリンαを合成した。その後、この化合物を共通の中間体として、13位または20位保護基の選択的脱保護、硫酸化、および他方の保護基の除去を行い、当初の目的を達成した。

このようにして合成した3種のラメラリンαサルフェート類の抗HIV活性評価を行った結果、ラメラリンα 13-サルフェートが強い活性を示すという興味深い知見が得られた。

以上のように、本論文は海洋天然物ラメラリンDおよびラメラリンα 20-サルフェートを先導物質として、分子設計、化学合成、活性評価を行うことにより、ラメラリン類の抗がんおよび抗HIV活性発現に必要な構造的要因を明らかにしたものである。これらの結果は、今後の実用的な抗がん剤や抗HIV剤の開発に関して重要な知見を与えるものであり、創薬化学分野の発展に貢献する所大であり、博士（工学）の学位に値するものと判断した。