

氏名(本籍)	うえ だ みつる 上 田 満 (静岡県)
学位の種類	博士(理学)
学位記番号	博甲第5152号
学位授与年月日	平成21年4月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	数理工学物質科学研究科
学位論文題目	<b>Total Synthesis and Cytotoxicity of Haterumalides NA and B and Their Artificial Analogs</b> (ハテルマライドNA,Bおよびその人工類縁体の合成と構造-細胞毒性相関)
主査	筑波大学教授 理学博士 木越英夫
副査	筑波大学教授 工学博士 鍋島達弥
副査	筑波大学教授 理学博士 赤阪健
副査	筑波大学教授 理学博士 市川淳士

### 論文の内容の要旨

がんの治療法は大きく分けて、外科療法、放射線療法、化学療法の3つがある。中でも化学療法は、外科療法と組み合わせて、手術の前に抗がん剤を投与し、腫瘍部を小さくするのに用いられ、他の療法で問題となる腫瘍細胞の転移に効果を示すなど多くの利点があり、今後も新規な作用機序に基づく抗がん剤の開発が望まれる。

化学療法で用いられている抗がん剤の60%以上は天然有機化合物に由来している。様々な生物資源を用いて、がん細胞に対する細胞毒性試験、がん細胞移植動物に投与して延命効果を調べる抗腫瘍活性試験等により抗腫瘍活性天然物を探索し、ヒトに対する臨床試験を経て、抗がん剤として上市される。

海洋生物、なかでも海綿、軟サンゴ、ホヤなどの海底に固着する海洋無脊椎動物は、その生息環境が陸上生物と大きく異なることから、これらを探索源にして、顕著な生物活性を有する化合物が数多く発見されてきており、数多くの医薬品候補化合物が見出されてきた。

ハテルマライドNAは、沖縄県波照間島において採集された海綿より単離されたマクロライドである。その誘導体であるハテルマライドNAメチルエステルは、ヒト乳がん、前立腺がん、大腸がん、肺がん、腎臓がんなど広範囲のがん細胞に対して、強い増殖阻害活性を示すことが分かっている。また、沖縄県備瀬海岸において採集されたホヤより単離された、ハテルマライドNAと類似の構造を有するピセライドAもハテルマライドNAと同様に、広範囲のがん細胞に対して、強い増殖阻害活性を示す。興味深いことに、ハテルマライドNAがブラインシュリンプに対して毒性を示す一方、ピセライドAはその毒性をほとんど示さないことから、ハテルマライド類、ピセライド類の構造-活性相関に興味を持たれるなど、副作用の少ない新規の抗がん剤のリード化合物として期待される。

そこで本研究課題において、ハテルマライド類、ピセライド類の生物活性試験への量的供給、および各種類縁体合成を目的に、ハテルマライド類、ピセライド類の効率的合成法の開発、およびハテルマライド類の構造-活性相関研究を行うことにした。

当研究室では既に *ent*-ハテルマライドNAメチルエステルの全合成を達成しているが、この経路は工程数

が多く、収率の低い工程を含んでいる。そこで、この経路を基盤としながらも、ハテルマライド類やピセライド類の類縁体合成にも柔軟に対応できる効率的合成経路を開発することにした。

D-マンノースから2工程で得られる既知のグリカルを出発原料として、数工程の変換反応を経て、ヒドロホウ素化反応前駆体である末端オレフィンへ変換した。

以前の合成ではC8-C9位間をアニオンカップリングによりC5-C15セグメントの構築を行っていたが、低収率であった。そこでC8-C9位間をB-アルキル鈴木-宮浦反応を用いて連結することにした。末端オレフィンを9-BBNタイマーを用いてヒドロホウ素化反応を行い、系内でアルキルボランを調製した後、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>、炭酸セシウム水溶液を用いてジオキサン中、ヨウ化物と反応させたところ、収率良くカップリング反応が進行した。その後、3工程の変換反応により、ハテルマライド類、ピセライド類に共通するC5-C15セグメントの構築を完了した。

この経路の開発によりハテルマライド類、ピセライド類に共通する合成中間体をグラムスケールで合成することが可能になり、以前の経路に比べ工程数の削減と大幅な収率の向上を達成した。

得られた共通合成中間体を用いて、最も活性の強いハテルマライドNAの合成を検討した。Z選択的Homer-Wadsworth-Emmons反応を鍵反応として、マクロラクトン化反応前駆体であるセコ酸を合成した。得られたセコ酸のラクトン化反応を行ったところ、61%の収率でマクロラクトン体を得ることができた。その後、数工程の変換反応により、側鎖部の導入反応である野崎-檜山-岸反応の前駆体であるアルデヒドへと誘導した。このアルデヒドと側鎖部ヨウ化物の野崎-檜山-岸反応を行い、カップリング体を得、ハテルマライドNAの全合成を達成した。(33工程、1.2%)

ハテルマライドBは、ウニ受精卵に対する卵割阻害活性を示すことが分かっているが、細胞毒性試験の報告はなかった。ハテルマライドBは、ハテルマライドNAの側鎖カルボン酸部がエステル化された構造を有しているため、ハテルマライドBも細胞毒性を有することが期待された。そこでハテルマライドBを合成し、細胞毒性試験を行うことにした。

ハテルマライドNAの合成における野崎-檜山-岸反応前駆体のアルデヒドに対し、ハテルマライドBの側鎖構造を有するヨウ化物との野崎-檜山-岸反応を行い、カップリング体を得た。その後、2工程の変換反応により、ハテルマライドBの全合成を達成した。(34工程、1.4%)

ハテルマライド類の構造活性相関研究はこれまで全く行われておらず、ハテルマライド類の強い細胞毒性が、その構造のどこに起因しているかは分かっていない。そこでハテルマライドNA、NAメチルエステル、Bとそれらの側鎖部分を有する人工類縁体の細胞毒性を比較することにし、それらの人工類縁体を確立した合成経路を基に合成した。

合成したハテルマライドNA、NAメチルエステル、B、それらの側鎖人工類縁体、およびハテルマライド類の側鎖を有さないラクトンのHeLa S<sub>3</sub>腫瘍細胞に対する毒性試験を行ったところ、ハテルマライドNAメチルエステルおよびハテルマライドBの細胞毒性は、ハテルマライドNAとほぼ同等であり、ハテルマライドNAの側鎖のカルボキシル基は、ハテルマライドNAの強い細胞毒性に重要ではないことが分かった。一方、ハテルマライド類のラクトン部だけでは細胞毒性が非常に弱まることから、ハテルマライド類の細胞毒性には側鎖部が重要であることが示唆された。しかしながら、ハテルマライド類の側鎖人工類縁体は、その天然物と比較して、細胞毒性が非常に弱まることから、ハテルマライド類の強い細胞毒性には、ラクトン部と側鎖部の両方が必要であることが分かった。また、ハテルマライドBの側鎖人工類縁体はハテルマライドNA、NAメチルエステルの側鎖人工類縁体と比較し、細胞毒性が強いことから、共役ケトン構造が細胞毒性を強めていることが示唆された。

本研究では、生物活性試験への量的供給を目的に、ハテルマライド類、ピセライド類の共通合成中間体を効率的に合成し、ハテルマライドNA、Bの全合成を達成した。さらに、ハテルマライド類の側鎖人工類縁

体を合成し、構造と細胞毒性の相関研究を行い、ハテルマライド類の強い細胞毒性には、ラクトン部と側鎖部の両方が必要であることを見出した。

### 審 査 の 結 果 の 要 旨

本学位論文で著者は、創薬のシードとして注目されている海洋天然物の効率的な合成経路を考案し、2種の海洋天然物を合成した。そのうち、1つは世界で初の合成である。この合成経路は、類縁の海洋天然物の合成にも応用できる柔軟なものであり、天然物合成化学分野に有益な知見をもたらした。さらに、これらの海洋天然物の作用機構を明らかにするために、様々な人工類縁体を合成し、その構造-細胞毒性相関を明らかにした。その結果、これらの海洋天然物の強力な細胞毒性発現には、分子全体が必要であり、それらを分割するとほとんど活性を失うことを明らかにした。また、カルボキシル基はこの活性に重要でないことを示した。この成果は、この型の海洋天然物の細胞毒性発現機構解明のために重要な情報を提供したものとして、評価される。

よって、著者は博士（理学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。