

氏 名 (本籍)	小 林 健 一 (埼 玉 県)		
学 位 の 種 類	博 士 (理 学)		
学 位 記 番 号	博 甲 第 5630 号		
学位授与年月日	平成 23 年 3 月 25 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	数理物質科学研究科		
学 位 論 文 題 目	Bioorganic Studies on Antitumor Natural Products of Marine and Plant Origins (海洋生物および植物由来の抗腫瘍性物質に関する生物有機化学的研究)		
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

本博士論文は、海洋生物および植物由来の抗腫瘍性物質をターゲットとした生物有機化学的研究の成果をまとめたものであり、以下の 4 つの Chapter から構成されている。

まず Chapter 1 では General Introduction として、がんの現状や抗がん剤開発における天然物化学研究の重要性、また、本博士論文の研究対象である天然有機化合物についての背景について記述されている。

Chapter 2 ではアクチン脱重合活性物質であるアプリロニン A とミカロライド B のハイブリッド化合物の合成と活性評価について記述されている。

アプリロニン A は海洋軟体動物アメフラシから単離されたマクロライドであり、強力な抗腫瘍活性とアクチン脱重合活性を示すことが知られている。アクチン脱重合活性を有する抗腫瘍活性化合物は過去に数例しか報告されていないため、アプリロニン A は、新規な作用機序を有する抗がん剤のリード化合物として注目されている。一方、Mycale 属海綿より単離されたミカロライド B は、抗腫瘍活性の報告は無いが、アプリロニン A よりも強いアクチン脱重合活性を示すことが明らかにされている。本研究では、強力な抗腫瘍性化合物の創製およびアクチン脱重合活性と細胞毒性との関係を明らかにすることを目的とし、アプリロニン A のマクロラクトン部とミカロライド B の側鎖部を組み合わせたハイブリッド化合物を設計・合成して、生物活性を評価した。

まず合成については、設計したハイブリッド化合物を「確実に合成する」のみならず「独創性の高い方法論に基づいて合成する」ことに主眼を置いて合成計画を立てた。すなわち、近年開発された不斉野崎-檜山-岸反応（以下、NHK 反応とする）を合成ルートの 3 か所に効率的に配し、4 つのセグメントから収束的に合成することに成功した。鍵反応である不斉 NHK 反応については、まず反応条件を最適化し、ニッケル触媒として  $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$ 、塩基に proton-sponge<sup>\*</sup>、溶媒にアセトニトリルを用いると効率良く反応が進行することが分かった。次に既知の不斉配位子のスクリーニングを行った結果、収率と立体選択性を向上させるために必要な配位子の構造的特徴を明らかにした。この知見をもとに新規の不斉配位子を合成して反応を行っ

たところ、二置換のビニルヨウ化物の反応では、高収率 (93%) かつ高立体選択的 (>17:1) にカップリング体が得られることが分かった。また、過去の研究例の少ない三置換のビニルヨウ化物の反応でも、3.7:1 の立体選択性かつ定量的にカップリング体を与えた。さらに、この不斉配位子は分子内 NHK 反応にも適用できることが分かり、効率良くマクロラクトン環を構築することができた。このように今回独自に開発した配位子は、不斉 NHK 反応において非常に有用であることを見出した。また、三置換のビニルヨウ化物を用いた不斉 NHK 反応や分子内不斉 NHK 反応は過去に報告例がないため、本研究が初めての例である。

合成したハイブリッド化合物の生物活性を評価した結果、アクチン脱重合活性については、期待した通りアプリロニン A よりも強い活性を示した。一方、HeLa S<sub>3</sub> 腫瘍細胞に対する増殖阻害活性は IC<sub>50</sub> = 12 nM と強い細胞毒性を示したものの、アプリロニン A (IC<sub>50</sub> = 0.010 nM) と比較して 1000 分の 1 程度に低下した。これは、アプリロニン類の強力な細胞毒性がアクチン脱重合活性のみによるものではないことを裏付ける結果である。またハイブリッド化合物の細胞毒性が大きく低下した原因は、アプリロニン A の構造活性相関研究で得られた知見も考慮して、① C26 位ヒドロキシ基の欠如 ② *N,N*-ジメチルアラニン基の欠如 ③ C25 位の置換度の違い ④ C26 位の立体化学の違い などによると考察した。本研究で得られた結果は、アプリロニン A の構造を基盤としてより強力な抗腫瘍性化合物を創製するには、アクチン脱重合活性を増強させるだけでなく、アプリロニン A の第二の標的タンパク質との相互作用を維持することも重要であり、より詳細な分子設計が必要であることを示唆するものである。

続く Chapter 3 では二種類のグァイアノリド型  $\alpha$ -メチレン  $\gamma$ -ラク톤の合成について記述されている。

グァイアノリド類は、植物から単離されるセスキテルペンラクトンの中で最も巨大な化合物群の一つである。これらは多彩な生物活性を示すことが古くから知られており、中には  $\alpha$ -メチレン  $\gamma$ -ラクトン構造に起因する抗腫瘍活性を示す化合物もあることから、抗がん剤開発のための創薬シーズとして大きな注目を集めている。グァイアノリド類の合成研究はこれまでに多数報告されているが、その多くは環状化合物からの骨格転位を利用したものである。

そこで本研究では、抗腫瘍性グァイアノリドの合成を志向した新たなアプローチとして、鎖状化合物からの骨格構築を目指した。まず単純な系として、炭素 5 員環、7 員環、 $\alpha$ -メチレン  $\gamma$ -ラクトン環が縮環した三環式化合物を合成した。具体的には、( $\beta$ -エトキシカルボニル) アリルシランと酸塩化物との分子内環化反応を鍵反応としてビシクロ [5.3.0] デカン骨格を構築し、続いて  $\alpha$ -メチレン  $\gamma$ -ラクトン環を構築することで、6,12- および 8,12- グァイアノリド型化合物の合成に成功した。

最後の Chapter 4 では本研究のまとめについて記述している。

まず Chapter 2 に関連し、不斉 NHK 反応を利用した方法論の応用として、アプリロニン A の第二世代全合成ルートを提案した。また、現在研究を進めているアプリロニン A とスウィンホライド A のハイブリッド化合物の合成についても述べた。この化合物は、上述の①③④の問題点をクリアしており、その生物活性に非常に興味を持たれている。また Chapter 3 で確立した合成法は、炭素 7 員環に縮環した  $\alpha$ -メチレン  $\gamma$ -ラクトン化合物を短段階で合成することが可能であり、広範なグァイアノリド類に新たな合成手法を提供するものである。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

本学位論文で著者は、抗がん剤のシードとして注目されている 2 種の海洋天然物の構造に着目し、それらの構造を融合することにより、天然物を上回る生物活性を持つ可能性のあるハイブリッド化合物を設計し、さらに効率的な不斉炭素炭素結合反応を開拓し、合成を達成した。さらに、この化合物の生物活性を明らかにすることにより、設計したハイブリッド化合物が活性により、元の化合物よりも強くなったり、弱くなっ

たりしていることを解明した。これらの知見は、元の海洋天然物の作用機構を明らかにするために、重要な情報となる。また、植物由来の細胞毒性天然物の得意な骨格を合成する合成手法を開拓した。これらの成果は、天然物合成化学分野および生物有機化学分野において、貴重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。