

氏名	高野 敦 弘				
学位の種類	博士（理学）				
学位記番号	博 甲 第 8945 号				
学位授与年月日	平成 31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	Synthetic and structure-activity relationship studies of cytotoxic marine natural products, aplyronine A and swinhoeisterol A (海洋生物由来の細胞毒性化合物アプリロニンAとスウィンホエイステロールAに関する合成と構造活性相関研究)				
主査	筑波大学 教授	木越 英夫	理学博士		
副査	筑波大学 教授	鍋島 達弥	工学博士		
副査	筑波大学 教授	市川 淳士	理学博士		
副査	筑波大学 特命教授	長瀬 博	理学博士		

論 文 の 要 旨

がんは高齢化した先進国における主な死因となっている。WHOによると、2018年には世界で960万人ががんで死亡すると予測されていた。その実情からこれまでに例えば、アメリカでは120兆円もの公的研究資金がつけ込まれている。しかしながらがん死亡者数は増加の一途を辿り、現在でも科学分野においてがん撲滅は最重要課題に位置づけられている。そこで審査対象論文では、新規抗がん剤リード化合物創製の足掛かりとすべく、海洋生物由来の細胞毒性化合物に関する研究が行われた。本研究では、アプリロニンAとスウィンホエイステロールAが標的化合物と選択されている。

1. アプリロニンAの構造活性相関研究

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24員環マクロライドであり、細胞毒性、抗腫瘍活性、アクチン脱重合活性を示す。高野氏の所属研究室の先行研究から、抗腫瘍活性の作用機序は新規であり、側鎖部がアクチンと結合した後に、マクロラクトン部のトリメチルセリンエステルを介してチューブリンと結合し、三元複合体を形成することによって示されていた。そこで、本論文ではアプリロニンAの構造活性相関研究として、アプリロニンAのマクロラクトン部とスウィンホライドAの側鎖部を組み合わせたハイブリッド化合物を設計した。スウィンホライドAは、沖縄産海綿より単離された44員環二量体マクロライドであり、側鎖部がアクチンと結合することが報告されている。アクチン脱重合活性はアプリロニンAと同等で、側鎖部構造はアプリロニンAと比べて比較的単純である。アプリロニンAは所属研究室により全合成が既に達成されているが、複雑な構造故に全86工程と長い。高野氏は、本格的な構造活性相関

研究を行うためには、まず構造簡略化した化合物の創出が必要と考えた。さらに、本化合物はアプリロニン A の特異な作用機序を保持する構造簡略体にもなると考えた。

高野氏は、合成計画において、ハイブリッド化合物は、C1-C19 セグメントと C20-C34 セグメントの二つに分割し、それぞれをエステル化の後 NHK カップリングを行うことで得られると考えた。C1-C19 セグメントは既存の合成法に従って調製し、C20-C34 セグメントは、ピランセグメントとアセチレンセグメントのカップリング反応を行い入手できると期待した。

高野氏は、谷野・宮下らの報告を参考に、ルイス酸として Me₂AlOTf を用い、ピランセグメントとアセチレンセグメントのカップリング反応を行った。得られたカップリング体の水素添加、Dess-Martin 酸化、高井反応によりヨードオレフィンへと導いた。このものに対して、4 工程の保護基の変換を経て C20-C34 セグメントを調製した。別途調製した C1-C19 セグメントと C20-C34 セグメントとのエステル化は良好な収率で進行した。次いで、第一級の TBS 基の除去と酸化の後、分子内 NHK カップリングを実施しマクロラクトン環を構築した。生じた第 2 級水酸基をメチル化し、トリメチルセリンと縮合した。最後に TBS 基を除去してハイブリッド化合物の合成を完了した。

さらに、高野氏はハイブリッド化合物の HeLa S3 細胞に対する毒性を調べたところ、アプリロニン A と比較すると 10 分の 1 低下したものの、強力な活性を維持していることを示した。本論文の合成経路はアプリロニン A の合成よりも 16 工程少なく、アプリロニン A の作用機序を保持しつつも構造簡略化した化合物の創製に成功している。

2. スウィンホエイステロール A の合成研究

スウィンホエイステロール A は、2014 年に南シナ海産海綿より単離された新規ステロールである。構造的特徴として、通常の 6/6/6/5 ステロイド骨格が転位したと推定される、前例のない 6/6/5/7 の 4 環性骨格を有する。スウィンホエイステロール A は、細胞毒性とヒストンアセチル転移酵素 h(p300) に対する阻害活性を示し、構造と活性の両面において興味深い化合物である。この構造活性相関研究を発展させるためには効率的な合成ルートの確立が課題となる。そこで、本論文では、本天然化合物の合成を手がける前に、側鎖部を除去したラセミモデル化合物を設定し、骨格構築法の確立を目指した。

本論文では、様々な類縁体を調製できることを念頭に、合成ルートが計画されている。高野氏は、B 環部にはベンゼン環を用い、CD 環をベンゼン環の特性を活かして効率よく構築できると期待した。CD 環構築後の脱芳香環化により、望みの三環性化合物が得られ、最終的に A 環部を合成終盤に増炭することでモデル化合物に導かれると考えた。また天然物の場合は、対応する三環性化合物以前の段階で側鎖部を導入できれば、その後はモデル化合物と同様の経路を適用して全合成へとつながると考えられている。

高野氏は、市販の *o*-オイゲノールから出発し、7 工程でインダノンへと誘導した。カルボニル基をメチル化した後、得られた第三級ベンジルアルコールに対してルイス酸とケテンシリルアセタールを作用させ、第 4 級炭素とした。続いて酸化段階を調節し、Horner-Wadsworth-Emmons 反応により二炭素増炭した。水素添加、加水分解、Friedel-Crafts 反応を順次行って D 環を収率良く構築した。ここで B 環の酸化的脱芳香環化を試みたが、生成物である *o*-キノンモノアセタールが不安定であったため基質の分解が確認された。

高野氏は、*o*-キノンモノアセタールが不安定な理由は共役ジエン系の電子密度が著しく低いためであると考え、カルボニル基を還元して得たアルコールを酸化的脱芳香環化の条件に附したところ、良好に反応が進行した。その後、精製せずに位置選択的な二重結合の還元を行ったところ、望みの立体化学を有するとそのジアステレオマーがそれぞれ二段階収率 50%と 19%で生じた。さらに高野氏は、 α, α -ジメトキシエノンにビニルグリニャール試薬を作用させ、生じた第三級ダブルアリルアルコールに対してメチル化を試みたが、Groebman 型開裂が進行したアルデヒドが生じた。そこで、アセチル化の後、アルドール反応と脱水を試みると、芳香環化した化合物を与える結果となった。また、改良型 Julia カップリングは所望のエキソメチレンを中程度の収率ながら得ることができたが、その後のヒドロホウ素化で基質が分解した。最後に、さらなる A 環構築の検討案について言及している。

審 査 の 要 旨

〔批評〕

本論文では、生物活性天然有機化合物の合成と構造活性相関研究の対象として、海洋天然物であるアブリロニン A とスウィンホエイステロール A を標的化合物として取り上げた。抗腫瘍性マクロライドであるアブリロニン A は、構造が複雑であるが故に合成工程数が長いことから、構造簡略化を目指してアブリロニン A のマクロラクトン部とスウィンホライド A の側鎖部を組み合わせたハイブリッド化合物を設計・合成した。調製したハイブリッド化合物は、天然物と同様の作用機序により強力な細胞毒性を示した。本ハイブリッド化合物の開発で、全合成工程数 16 段階削減した人工類縁体を創出できており、新型の作用機序に基づく抗腫瘍性物質開発のためのリード化合物を開発できた。また、前例のない 6/6/5/7 骨格を有する新規ステロールであり、興味深い生物活性を有するスウィンホエイステロール A について、ベンゼン環の化学を基軸とした合成戦略を立て、モデル化合物において BCD 環を構築した。これらの結果は、有機合成化学的手法を用いて生物活性天然有機化合物に関わる有益な生物有機化学知見を提供したものとしても評価される。

以上のように、本論文は有機合成化学、天然物化学、生物有機化学分野での貢献が認められる内容であり、博士論文としてふさわしい内容と評価できる。

〔最終試験結果〕

平成 31 年 2 月 16 日、数理物質科学研究科学学位論文審査委員会において審査委員の全員出席のもと、著者に論文について説明を求め、関連事項につき質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって、合格と判定された。

〔結論〕

上記の論文審査ならびに最終試験の結果に基づき、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。