

## 審査の結果の要旨

氏名 入江 樂

Chondropsin 類は、2000 年にアメリカ国立がん研究所によってオーストラリア産カイメンの抽出液から初めて単離された、大環状マクロラクタム/ラクトンとアミド結合を介したポリケタイド側鎖を骨格とする化合物群である。これまでに関連化合物である poecillastrin 類、mirabalin を含む 10 種が単離されているものの、いずれも水深数十メートル以深に生息するカイメン由来の微量成分であることに加え、分子内に 24-26 個の不斉中心を有する複雑な化学構造から、部分的に相対配置について言及された例があるものの、本質的には平面構造のみの報告にとどまっていた。Chondropsin 類は、がんや骨粗鬆症などの疾病にもかかわる液胞型 H<sup>+</sup>-ATPase (V-ATPase) の阻害によって強力な細胞毒性を示し、分子ツールや創薬のリード化合物として有望である。応用研究には化学合成による化合物の大量供給が求められるが、そのためにはまず立体化学を含めた完全な構造決定が必須である。申請者は、培養細胞の形態変化を指標とする活性試験を用いた海洋天然物の探索によって、大島新曾根産カイメン *Poecillastra* sp. から poecillastrin 類を取得したため、分光学的手法、および有機化学的手法によってその構造決定を行った。

Chondropsin/poecillastrin 類の構造決定における第一の課題は、β-ヒドロキシアスパラギン酸 (OHAsp) 残基の結合様式の決定である。過去の報告において、天然物のメチルエステル化体の 2 次元 NMR データ解析によってこれを決定しているが、NOE 相関のみによる帰属であった。まず、OHAsp の絶対配置を Marfey 法により D-threo と決定した。ここで、天然物のラクトンをジオールに還元しておけば、続く酸加水分解によって 1 の結合様式の場合は (2R, 3S) -3-アミノ-2,4-ジヒドロキシ酪酸が、2 の場合は (2R, 3R) -2-アミノ-3,4-ジヒドロキシ酪酸が得られ、両者は LC-MS で区別可能であることに着目した。まず、Sharpless 不斉アミノヒドロキシ化反応を用いてこれら 2 種の標品アミノ酸とそれぞれのエナンチオマーを合成し、MTPA エステルに誘導することで光学分割を行った。天然物の還元、加水分解産物とともに Marfey 法による分析を行ったところ、2 の訂正構造であることが示された。同様の手法を用いて関連化合物である poecillastrin B, D, 73-deoxychondropsin A の構造訂正も行い、微量のサンプルで化学的に構造を確定することができた。

当研究室で保有するカイメン抽出液の LC-MS データ解析を行い、**poecillastrin** 類を含むカイメンを探索した。この過程で、宮古曾根産未同定種カイメンの抽出液から主成分 **poecillastrin C** とともに新規類縁体 **poecillastrin E-G** を得た。各種 2 次元 NMR データの解析により平面構造を決定するとともに、先述した手法を適用して OHAsp 残基の絶対配置と結合様式を決定した。**Poecillastrin E** のペンタエン骨格、および **poecillastrin G** のメチル基が欠失した骨格は **mirabalin** と、また **poecillastrin F** のメトキシ基が欠失した骨格は **chondropsin** 類と共通であり、化学構造によるこれらの化合物群の分類は難しいことが示された。これまでも **chondropsin/poecillastrin** 類については、同一骨格を有する化合物が異なる門のカイメンから単離された報告が複数あり、それらの生合成機構と真の生産者に興味を持たれる。

**Poecillastrin** 類の立体化学の解析は、主成分 **poecillastrin C** を用いて行った。**Poecillastrin C** は分子内に 25 個の不斉中心を有する。すでに絶対配置を決定した OHAsp に含まれる 2 個を除く、23 個の不斉中心の立体化学を明らかにすることを目指した。まず天然物の各種 2 次元 NMR データの解析を行い、結合定数と NOE 相関からマクロライド環内および側鎖の一部の相対配置を決定した。また、天然物の直接の誘導体化が困難であったため、絶対配置決定のために、種々の分解反応を検討し、得られたフラグメントと合成標品の LC-MS 分析を行った。その結果、C-16, 17, 19, 21, 23, 24, 25, 28, 29, 33, 34, 35, 50, 60, 61 位の絶対配置を決定し、C-2, 3 位とあわせて 17 個の不斉中心の立体配置を明らかにした。

以上のように、申請者は **poecillastrin** 類の化学構造の解明を目的として研究を行った。まず **poecillastrin C** および関連化合物に含まれるアミノ酸残基の絶対配置を決定するとともに、ラクトン部の結合様式を訂正した。この過程で確立した手法を用いて、新規類縁体の構造決定を行った。また天然物の各種 NMR データの解析、および基本骨格の分解反応で得られたフラグメントの LC-MS 分析によって、**poecillastrin C** に含まれる不斉中心の大部分の絶対配置を帰属した。本研究結果は、有望な V-ATPase 阻害剤である **poecillastrin** 類の化学合成による供給の実現を大きく近づけ、これまでにほとんど行われていなかった構造活性相関をはじめとした応用研究につながるものである。これらの研究成果は、学術上応用上寄与するところが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。