

氏名 たかしま かつき  
高島 克輝

学位の種類 博士 (工学)

学位記番号 富生命博乙第 11 号

学位授与年月日 令和 5 年 3 月 23 日

学位授与の要件 富山大学学位規則第 3 条第 4 項該当

学位論文題目  
生理活性を有する複素環式天然有機化合物の合成およびその構造活性相関  
(Synthesis of bioactive heterocyclic natural products and their SAR study)

論文審査委員

(主査) 教授 阿部 仁

(副査) 教授 松谷 裕二

(副査) 教授 豊岡 尚樹

(紹介教員) 教授 豊岡 尚樹

# 学位論文の要旨

学位論文題目 生理活性を有する複素環式天然有機化合物の合成およびその構造活性相関

申請者名 高島 克輝  
世話専攻 先端ナノ・バイオ科学専攻  
紹介教員 豊岡 尚樹

生理活性を有する天然有機化合物の中には、分子構造中に酸素、窒素あるいは硫黄を含むものが少なくない。それらの詳細な薬理作用を調べるために必要な物質量を天然資源から確保することが困難な場合、有機合成による目的物の量的確保が重要となる。さらに、生理活性天然有機物の合成法の確立後、その合成法に基づいて誘導体を合成し、構造活性相関研究を行うことは医薬品開発において有効的な手段の一つとなっている。そのような中で、今回申請者は生理活性をもつ複素環式天然物の合成および構造活性相関研究に取り組み、その研究成果を5章編成で学位論文に纏めた。

## 第一章 Gephyrotoxin 287C の形式不斉合成

Gephyrotoxin (GTX) 287C (**1**) は1974年に J. W. Daly らによってコロンビアに生息する毒ガエルの皮膚抽出液から単離された三環性のアルカロイドであり、構造に *cis*-decahydroquinoline (DHQ) 環とインドリチジン環が縮合した decahydropyrrolo[1,2-*a*]quinolone 骨格をもつ。極めて興味深い構造から、これまでに多くの有機合成化学者の興味を集め、その全合成が成されてきた。申請者は **1** の新たな合成手法の確立を目指し、ピペリジン環を起点としたその形式不斉合成に着手した。本合成研究ではエナミノエステルへの高立体選択的共役付加反応を用いて、ピペリジン環上に連続した2つの不斉中心を一挙に導入した。また、アルデヒド基の反転を伴う分子内 Aldol 反応により、標題アルカロイドの合成に必要な *cis*-DHQ 骨格を構築した。これら2つの鍵反応を駆使して **1** の新たな形式不斉合成法を確立した (Figure 1)。

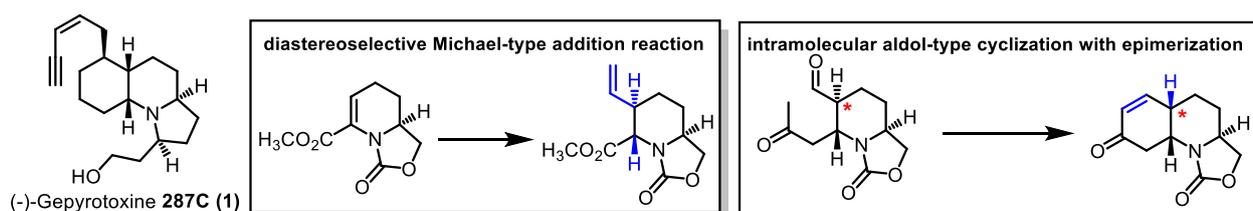


Figure 1.

## 第二章 三環性海洋産アルカロイド (-)-Lepadiformine A, C および (-)-fasicularin の形式不斉合成

Lepadiformine A (**2**) は1990年にチュニジア近海に生息するホヤから単離された三環性の海洋産アルカロイドであり、様々な腫瘍細胞に対して細胞増殖抑制活性を示すことが報告されている。構造的特徴として *trans*-DHQ 環 (AB 環) にピロリジン環 (C 環) が縮合し、AC 環はアザスピロ環様に結合した類稀な構造をもつ。これまでに、Lepadiformine 類の全合成が数多く報告されてきたが、未だピペリジン環 (B 環) を合成出発点とした合成法は報告されていない。したがって、著者は、B 環を出発点とした Lepadiformine 類の形式不斉合成を検討した。本合成研究では、エナミノエステルへの新規高立体選択的ジアルキル化反応を鍵反応として、(-)-lepadiformine C (**3**) および (-)-fasicularin (**4**) の形式不斉合成を達成した (Figure 2)。

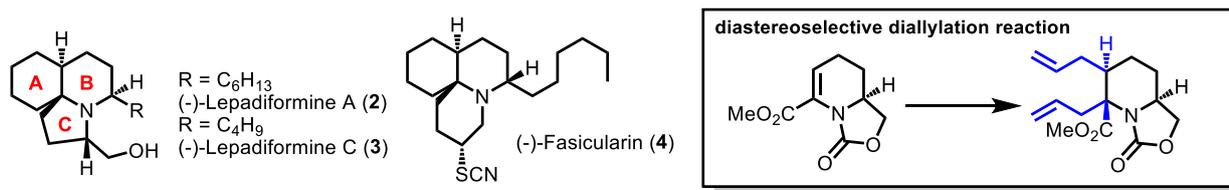


Figure 2.

### 第三章 ニコチン受容体への構造活性相関研究を目的とした Decahydroquinoline 型毒ガエルアルカロイドの網羅的全合成

中南米およびマダガスカル島に生息する毒ガエルの皮膚抽出液からは様々な骨格を有する脂溶性アルカロイドが見出されている。Decahydroquinoline (DHQ) 型毒ガエルアルカロイドは、ニコチン受容体を中心とした中枢神経系に対して興味ある生物活性を示すことが示唆されている。申請者はニコチン受容体に対する活性評価を目的とし、DHQ 骨格の4つの不斉中心に基づいた4つの立体異性体に属する 10 種類の毒ガエルアルカロイドの合成を行った。さらに、合成した DHQ 型アルカロイドは血液脳関門のニコチン輸送システムに対して基質認識されることも明らかにした (Figure 3)。

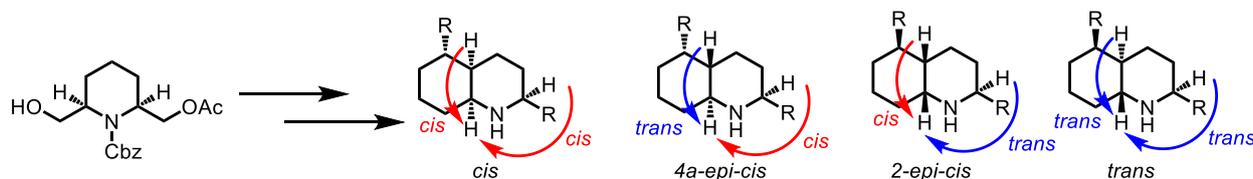


Figure 3.

### 第四章 サラシア由来 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤サラシノールの C4'位アルキル側鎖伸長型誘導体の合成およびその活性評価

インドやスリランカの伝統医学アーユル・ヴェーダで、糖尿病の特効薬として使用されている *Salacia* 属植物から単離されたチオ糖スルホニウム塩 Salacinol (5) は強い  $\alpha$ -glucosidase 阻害活性を示す。Salacinol (5) の作用強度は Acarbose や Voglibose に匹敵することから、国内外において多くの研究者の関心を集め、医薬品への応用を期待した構造活性相関研究が盛んに行われている。今回、5 の構造活性相関研究の一環として、側鎖部 C4'位にアルキル基を有した誘導体を新たに合成し、その  $\alpha$ -glucosidase に対する阻害活性を測定した。その結果、合成品は親化合物である Salacinol (5) よりもさらに強力な  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害活性を示すことが明らかになった。さらに、その活性強度の増加には、酵素の活性部位から遠く離れて存在する疎水性アミノ酸残基が関与している可能性が計算化学的手法により示唆された (Figure 4)。

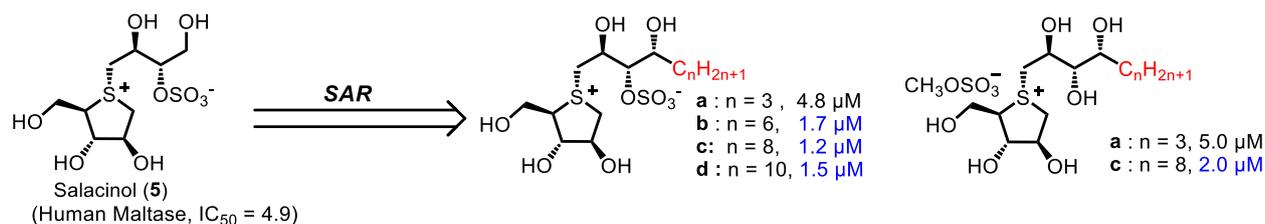
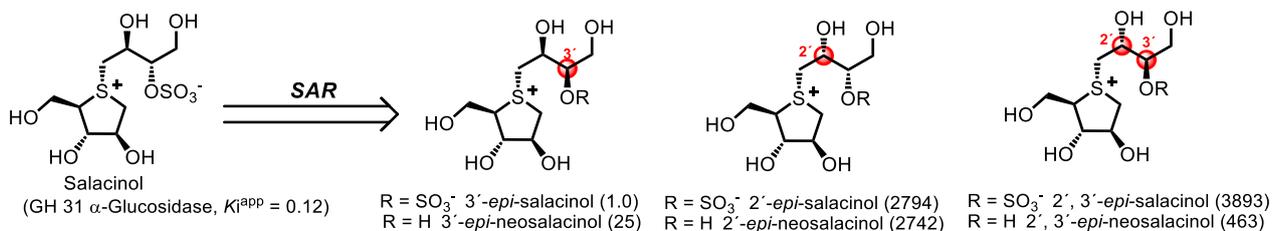


Figure 4.

## 第五章 Salacinol およびその誘導体化合物を用いた GH31 $\alpha$ -グルコシダーゼへの活性評価

リソソーム  $\alpha$ -glucosidase はヒト小腸  $\alpha$ -glucosidase と同じく GH 31 に属する糖加水分解酵素の 1 つであり、小胞体内で生合成された糖タンパク質の分解やリソソームでのグリコーゲンの処理を担っている。申請者はこれまでヒト小腸  $\alpha$ -glucosidase に焦点を当てた研究が盛んに行われてきた Salacinol (**5**) のケミカルスペースの拡張を目的とし、新たに GH31 族ヒトリソソーム  $\alpha$ -glucosidase への構造活性相関研究を遂行した。その結果、**5** を始めとしたチオ糖スルホニウム塩型化合物が、ヒトリソソーム  $\alpha$ -glucosidase に対してリガンド適合性があることを明らかにした (**Figure 5**)。



**Figure. 5**

## 【論文審査の結果の要旨】

申請者である高島克輝氏は、複素環式天然有機化合物の合成およびその構造活性相関研究を博士論文としてまとめた。具体の複素環式天然有機化合物として、含窒素複素環天然物である毒ガエルアルカロイドである Decahydroquinoline 類および Gephyrotoxin 287C, 海洋産アルカロイドである Lepadiformine A, C および Fascicularin の合成ならびに Decahydroquinoline 類のニコチン受容体への作用について構造活性相関研究を行った。

さらに、含硫黄複素環であるチオ糖を有する Salacinol の誘導体の合成およびその各種グリコシダーゼ阻害活性について構造活性相関研究を行った。含窒素複素環天然物合成では、氏独自の合成手法を駆使した新規性の高い合成経路を開発した。さらに、本手法を Decahydroquinoline 類の網羅的合成へと展開し、構造活性相関研究の足掛かりとした。

一方、Salacinol の誘導体の合成においては、チオ糖スルホニウム塩という稀な有機構造の信頼性の高い合成手法を確立し、その構造活性相関研究を明確に進展させた。氏のこれら研究成果は、学術論文 5 篇としてすでに公表されており、先端ナノ・バイオ科学分野において新たな学術的知見をもたらすものと認められる。

よって、当審査委員会は、本論文が博士学位論文として十分な価値を有し、博士の学位を授与するに値すると判断した。