



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	スペクトマイシン類の全立体異性体全合成と構造活性相関 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	野村, 勇作
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	甲第12280号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/62165
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Yusaku_Nomura_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学） 氏 名 野 村 勇 作

審査担当者	主 査	教 授	市 川 聡
	副 査	教 授	松 永 茂 樹
	副 査	准教授	穴 田 仁 洋
	副 査	主任研究員	袖 岡 幹 子（理化学研究所）

学 位 論 文 題 名

スペクトマイシン類の全立体異性体全合成と構造活性相関

博士学位論文審査等の結果について（報告）

タンパク質 SUMO (Small Ubiquitin-like MOdifier) 化は、細胞周期調節などの多様な細胞現象に関与するタンパク質翻訳後修飾である。近年、SUMO 化異常と様々な疾病との関連が示唆されているが、その詳細は明らかになっていない。2 量体構造を有する spectomycin B1(SMB1)は、SUMO 活性化酵素 E2 に結合し SUMO 化を阻害する唯一の化合物であり、その機能及び構造活性相関は興味を持たれる。しかし SMB1 のみならず、その単量体である spectomycin A1(SMA1)と spectomycin A2(SMA2)の合成法は一切なく、また立体化学も明らかにされていなかった。本論文は、その単量体である SMB1 の構造活性相関を志向して、精密有機合成化学的手法により SMA1 と SMA2 の合成法を確立するとともに、SMA1/2 の立体化学と SUMO 化阻害能を明らかにした研究である。極めて合成難度が高い、1) 芳香環化しやすい C 環 β -ヒドロキシテトラロン構造と、2) 4 位に存在し芳香環と共役していない β -メトキシアクリレート構造を如何に構築するかに加えて、C 環と β -メトキシアクリレート部に軸不斉が存在する事を予想しながら合成を進めた特徴ある研究である。本合成の鍵段階である π -アリルパラジウム種の極性転換反応を基盤として反応条件・基質を精査し、最終的にはアリルカーボネートを基質として、Pd 触媒を用いた連続的なハウ素化-環化反応により軸不斉を制御しつつ E- β -メトキシアクリレートを構築した。合成の最終段階で β -ヒドロキシテトラロン構造を構築することで SMA1 の全合成を達成した。本合成は世界初の合成であり、その達成の有機化学的意義は極めて大きい。また、本合成経路を用いて、SMA1 と SMA2 の全立体異性体も合成し、未決定であった天然物の相対・絶対立体化学も明らかとした。本合成法は、1 つの共通中間体から合成の最終段階でそれぞれの異性体に通じる効率的な合成法であるとともに、その 2 量体反応により SMB1 の全合成に展開しうるもので、極めて汎用性の高い合成法であると言える。さらに、SMA1/A2 の全立体異性体 8 種の SUMO 化阻害能を評価し、2 量体 SMB1 は単量体よりも高い阻害活性を有すること、単量体において非天然型異性体が天然型異性体より高活性であることも見出した。これは SMA1/A2 の初めての構造活性相関に関する知見であり、創薬化学的に大きな意義がある。以上より、本論文は、複雑な生理活性天然物である SMA1/A2 の全合成とその SUMO 化阻害能に関する新たな知見を得たものであり、有機合成化学・創薬化学に大きく貢献すると言える。よって、著者は、北海道大学博士（薬科学）の学位を授与される資格あるものと認める。