HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	新規プロテアソーム阻害剤の論理的設計と新規マクロライド系抗生物質の合成研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	北畑, 舜
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第13959号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77846
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Shun_KITAHATA_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　　北　畑　　舜

審査担当者	主　査	教　授	市　川　　聡
	副　査	教　授	松　永　茂　樹
	副　査	講　師	薬　師　寺　文　華
	副　査	講　師	吉　野　達　彦

学 位 論 文 題 名

新規プロテアソーム阻害剤の論理的設計と新規マクロライド系抗生物質の合成研究

博士学位論文審査等の結果について（報告）

北畑氏は、新規プロテアソーム阻害剤の論理的設計に関する研究と多剤耐性菌に対する新規マクロライド系抗生物質の合成研究の 2 つの研究を行った。

多発性骨髄腫は血液のがんの一つであり、骨病変、免疫不全などを引き起こす難治性疾患である。既存の阻害剤では副作用や薬剤耐性の発現が問題となっており、新規作用機序を有する次世代プロテアソーム阻害剤の開発が急務である。北畑氏は、天然物シリンゴリン A を基盤とした次世代プロテアソーム阻害剤の開発を目的として研究を行った。まず、新たな誘導体合成法を確立し、合成した各誘導体を用いて、プロテアソームとの詳細な作用機構解析を行うために反応速度論解析を行った。その結果、側鎖部の構造と環状部の配座はプロテアソームとの共有結合形成前の非共有結合形成段階に大きく影響を与え、環状部の歪みの大きさが共有結合形成の速度に関わることを明らかにした。以上の反応速度論解析の結果に基づいて、環歪みの大きな環状部に対して側鎖部の構造を更に最適化したところ、天然物の 883 倍のプロテアソーム阻害活性を有する誘導体を見出した。反応部位が環状骨格に内蔵された構造を有する化合物に関するこのような反応速度論解析研究例はほとんどなく、理論的な創薬化学研究に大きく貢献するものである。

グルミレシン類は、MRSA および VRE を含む薬剤耐性グラム陽性細菌に対して抗菌活性を有する新規マクロライド系抗生物質である。これらの天然物群の構造的特徴として、12 員環のマクロラクトン構造に D-アラビノフラノースが結合した共通のコア構造を有している。グルミレシン類の全合成やこれらの天然物に関する構造活性相関についての研究報告例はなく、北畑氏は、これらの全合成研究を行った。グルミレシン類は、合成終盤に糖部とアシル側鎖部の導入、及びケトンへの酸化を行うこととし、鍵中間体となる 12 員環マクロラクトン部は、0 価有機ニッケル触媒を用いた還元的カップリング反応を用いて構築することとした。環化前駆体の合成を効率的に達成し、本化合物の 0 価有機ニッケル触媒を用いた環化反応を検討した。その結果、ビス 1,5-シクロオクタジエンニッケルを用い、1,3-ジメシチルイミダゾリウムカルベンを配位子として反応を行ったところ、目的の 12 員環マクロラクトンを得ることができた。また、環化前駆体の保護様式や立体配置によって還元的カップリング反応が進行するかが決まり、ジアステレオ選択的に環化反応が進行する保護様式を見出した。得られた環化体の保護基の変換とパラニトロ安息香酸を用いた光延反応による立体反転官能基変換を行うことで天然物鍵中間体の合成を達成した。また、得られた中間体に対してグリコシル化反応を行うことでグルミレシン A のすべての不斉点を導入したマクロライドグリコシド骨格の合成に成功している。

以上より、本論文は、２つの生物活性天然物の全合成研究とその作用機序解明を通して有機合成化学・創薬化学に大きく貢献する研究を行ってきたと言える。よって、著者は、北畑氏が北海道大学博士（薬科学）の学位を授与される資格あるものと認める。