

論文審査の要旨

報告番号	理工研 第 '467号	氏名	前田 和人
審査委員	主査	岡村 浩昭	
	副査	濱田 季之	有馬 一成

学位論文題目 生物活性リグナン類の合成と医薬品リード化合物への展開
(Total Synthesis of Bioactive Lignans and Development of Pharmaceutical Lead Compounds)

審査要旨

提出された学位論文及び論文目録等を基に学位論文審査を実施した。本論文は生物活性リグナン類の効率的な全合成経路の開発について述べるとともに、得られたリグナン類の生物活性を確認し、医薬品リード化合物への展開の可能性を検討した結果を記述したものであり、全6章より構成されている。

第1章は序論として生物活性リグナン類についての一般的な知見を紹介している。

第2章では(±)-hyptininの全合成について述べている。この合成が、ラクトン環を有するジヒドロナフトレンリグナンに対する初の全合成報告となった。

第3章では、天然物として報告されている残り3種類のジヒドロナフトレンリグナンの全合成について記述している。第2章で述べた(±)-hyptininの全合成経路を改良し、より短工程、高収率で目的化合物を得るための方法を開発した。また(±)-hyptininの全合成も改良法によって再度実施し、収率の改善に成功している。

第4章では天然由来の4種類のジヒドロナフトレンリグナン類について、報告された構造の修正を記述している。合成した(±)-hyptininと、論文で報告された天然物のhyptininの¹H NMRスペクトルが一致しないことを示した上で、特定部位の水素に由来するシグナルのケミカルシフトの変動から修正候補化合物を推測し、最終的にその化合物の全合成によって、天然由来のhyptininの正しい構造を確定した。1994年に報告されたhyptininの構造が、その後の天然由来のジヒドロナフトレンリグナン類の構造決定の基礎的情報として使われていることから、この構造修正の影響は大きい。実際、合成されたその他3種類のジヒドロナフトレンリグナンの¹H NMRスペクトルは、天然物として報告された化合物のスペクトルと一致しなかったことから、既知の4種類のジヒドロナフトレンリグナンの構造は、全て修正する必要があることを指摘している。この指摘はジヒドロナフトレンリグナンの構造研究において重要である。

第5章では合成されたジヒドロナフトレンリグナン類を用いて、成人T細胞白血病(ATL)患者由来のSIT細胞に対する細胞傷害活性を評価している。これまで、ジヒドロナフトレンリグナン類に対する構造活性相関研究は例がなく、貴重な情報が得られている。特に、構造の末端部のラクトンカルボニル基の方向が活性に大きな影響を与えることを明らかにしたことは、構造活性相関研究において重要な知見である。研究対象としているジヒドロナフトレンリグナン類はまだ5種類しかないため、結論を出すことはできないが、ジヒドロナフトレンリグナン類がATL治療薬のリード化合物になり得ることを示唆する結果である。

第6章は結論であり、現在までの研究成果を総括し、ATL治療薬のリード化合物の合成に向けて研究を展開するための要件を示し、今後の展望を述べている。

以上、本論文は生物活性リグナン類の合成、構造、および構造活性相関研究に新しい知見を付け加えるものである。これは合成化学的、天然物化学的に有意義な成果であると同時に、新たな医薬品開発にも大きく寄与するものである。

よって、審査委員会は博士(理学)の学位論文として合格と判定する。