

## 最終試験結果の要旨

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
<p>博士論文に関する最終試験を平成31年1月31日に実施した。参加者は主査、副査を含め約25名であった。約45分間にわたる研究成果発表の後、約30分間の質疑応答を行った。主査、副査、およびその他の参加者から多数の質問があり、主な質問とその回答は以下の通りであった。</p> <p>Q1. ATLの保因者数について、世界的な状況はどのようになっているか。</p> <p>A1. 日本国内で100万人以上、世界的には1000万人を超えると推定されている。アジアでは日本の他、パプアニューギニアで多くの保因者が見つかっている。その他、アフリカ、南米などで多く、北米、欧州で少ないなど、保因者数は地域的な偏りが大きい。日本は世界的にも保因者数が多い地域にあっている。特に鹿児島をはじめとする南九州地域では保因者数が多い。近年は、関東関西の大都市部でも保因者数の増加が見られている。</p> <p>Q2. これまでに何種類のジヒドロナフタレンリグナンが知られているのか。</p> <p>A2. 本研究の対象となったラクトン環を含む環構造を持つものとして、4種類の天然由来化合物と1種類の合成的誘導体が知られている。そのうちhyptininと<math>\beta</math>-apopicropodophyllinは同一のものであったので、実際には4種類である。</p> <p>Q3. 最初の合成の鍵反応として用いたホーナー・ワースワース・エモンズ (HWE) 反応は低収率であった。原因は何か、また改善方法はあるか。</p> <p>A3. HWE反応は立体障害に敏感な反応である。一般的にはアルデヒドに対する反応がよく知られているが、今回はケトンとの反応を行っており、立体障害の大きな反応系である。基質を改良するなどして今回紹介した収率 (15%) を達成している。HWE反応を用いる限り、低収率を改善できないと考え、この反応を回避する反応経路を開発した。結果的に、新しい反応経路では、全収率を2倍以上に改善できた。</p> <p>Q4. ジヒドロナフタレンリグナンのS1T細胞に対する細胞毒性について、その作用機序はわかっているのか。</p> <p>A4. 現在のところ不明である。共同研究者によると、細胞周期がG2期で止まってアポトーシスに導かれていることがわかっている。類似の化合物であるエトポシドはトポイソメラーゼII阻害剤として働いている。部分構造が良く一致するポドフィロトキシンはチューブリンの重合阻害剤として働くことが知られている。</p> <p>Q5. <math>\beta</math>-apopicropodophyllinの合成経路の最終段階で、強いルイス酸処理を行っているが、生成物のラセミ化の心配はないか。</p> <p>A5. いったん生成物が生じると立体化学は安定であり、ラセミ化しない。</p> <p>その他の質疑応答を含め、全ての質問に対して適切に回答しており、博士 (理学) の学位を与えるに十分な学力と見識を有するものと認定した。</p>			