

氏名	あべまさひと 安部 真人
学位(専攻分野)	博士(農学)
学位記番号	農博第1639号
学位授与の日付	平成19年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	農学研究科応用生命科学専攻
学位論文題目	Synthetic Studies of Acetogenins Toward Identification of Essential Structural Factors for Potent Inhibition of Mitochondrial Complex I (ミトコンドリア複合体-Iの強力な阻害活性に要求される構造因子の同定を目的としたアセトゲニン類の合成研究)
論文調査委員	(主査) 教授 西岡孝明 教授 西田律夫 教授 宮川 恒

### 論 文 内 容 の 要 旨

熱帯・亜熱帯に植生する Annonaceae 属植物の二次代謝産物であるアセトゲニン類は、これまでにおよそ400化合物が単離・構造決定されている。アセトゲニン類は、抗腫瘍活性、殺虫活性、殺線虫活性など広範で強力な生理活性を發揮するが、これらの活性がミトコンドリア呼吸鎖酵素複合体-I (NADH-ユビキノ酸化還元酵素)の阻害に起因することがわかっている。アセトゲニン類は、他の複合体-I 阻害剤と化学構造がほとんど似ていないにもかかわらず、複合体-Iの末端反応であるユビキノンの還元反応を阻害する。このことから、構造的にユニークなアセトゲニン類の阻害機構を研究することによって、複合体-Iの構造や機能を解明する上で有意義な手がかりが得られるものと期待できる。また、アセトゲニン類の作用機構を詳細に知るうえで、阻害活性の発現に必要な構造因子を同定することは極めて重要な課題である。本論文は、天然アセトゲニン類に関してこれまで研究されてきた構造活性相関では明らかにされていない、bis-テトラヒドロフラン (THF) 環に隣接する二つの水酸基の機能およびγ-ラクトン環と THF 環部を連結するアルキルスパーサー部の機能を、これらの構造部分を系統的に変えた類縁体を化学合成し、阻害活性を解析することによって明らかにしたものであり、その主な内容は以下のとおりである。なお、本論文で合成したアセトゲニン類は、bis-THF 環部に存在する6個の不斉炭素の立体化学をこれまでの構造活性相関研究と統一するためにすべて *R* 配置 (2*R*, 2'*R*, 5*R*, 5'*R*)-5, 5'-bis-[(1*R*)-1-hydroxyalkyl]octahydrobifuran] に固定している。

1. 天然アセトゲニン類の大多数は、分子中央に位置する1~2個のTHF環に隣接して2つの水酸基を有する。この水酸基の機能を解明するために、いずれか1つを選択的に脱酸素化した化合物および両水酸基を共に脱酸素化した化合物をそれぞれ合成した。これらの阻害活性をウシ心筋ミトコンドリアの複合体-Iを用いて評価した結果、bis-THF環に隣接する水酸基は、いずれか1つが存在すれば強力な阻害活性が維持され、2つの水酸基の活性発現に対する寄与は互いに同程度であることを明らかにした。

2. アルキルスパーサー部の機能を解明するために、スパーサーの長さ(総炭素数)を系統的に変えた類縁体を合成し、阻害活性への影響を調べた。その結果、活性発現におけるスパーサーの見かけの最適な長さは炭素数13であることがわかった。スパーサーの炭素数を13から短くした場合に比べ、長くした場合の活性の低下がより顕著であったことから、酵素との結合状態におけるスパーサーの活性コンフォメーションは伸長(extend)型ではなく、THF環とラクトン環は炭素13個が伸長型で離れた距離よりも近い位置にあることが強く示唆された。

3. さらにアルキルスパーサーの機能を明らかにするために、スパーサー部の総炭素数を13に固定して、位置特異的に多重結合を導入した一連の類縁体を合成し、スパーサー部の局所的柔軟性が低下した時の阻害活性を調べた。その結果、いずれの類縁体にも多重結合を持たない親化合物と同等の強力な阻害活性が認められた。このことから、スパーサーの活性コンフォメーションは、必ずしも特定の形に限られているわけではないことが明らかになった。

4. 上記3の結果を受けて、スパーサーの柔軟性をさらに広範囲に渡って制約するために tetrayne 構造を導入し、炭素

10個が直線的に伸びた棒状のスペーサーを有するいくつかの類縁体を合成した。これらの阻害活性は依然として nM レベルの強力な阻害活性を維持していることがわかった。この結果および上記3の結果から、THF 環部とラクトン環部のみが複合体-I との結合に関わっており、スペーサー部に対しては厳密な意味での結合ポケットが存在しないことが強く示唆された。なお、THF 環を1つだけ持つ mono-THF 類縁体に tetrayne 構造を導入すると活性が顕著に低下したことから、bis-THF 類縁体と mono-THF 類縁体では、スペーサーの柔軟性低下に対する適応の仕方が異なると推定された。

### 論文審査の結果の要旨

アセトゲニン類は Annonaceae 属植物に見られる二次代謝産物で、ミトコンドリア呼吸鎖酵素複合体-I に特異的に作用する強力な阻害剤である。アセトゲニン類は他の複合体-I 阻害剤と構造上の類似性が乏しく、極めて特徴的な構造を有している。このことから、阻害活性の発現に要求される構造因子の同定に基づく詳細な作用機構研究から、複合体-I の構造や機能を解明する上での重要な手がかりが得られることが期待できる。本論文は構造系統的なアセトゲニン類の有機合成研究を通じて、bis-THF 環に隣接する水酸基および  $\gamma$ -ラクトン環と THF 環部を連結するアルキルスペーサーの構造と機能の関係を明らかにしたものであり、評価すべき点は以下のとおりである。

1) Bis-THF 環に隣接する2つの水酸基を選択的に脱酸素化した化合物および両水酸基を共に脱酸素化した化合物を合成し、ウシ心筋ミトコンドリア複合体-I を用いて阻害活性を評価した結果、水酸基はいずれか1つが存在すれば阻害活性が維持され、阻害活性の発現に対するそれぞれの寄与は同程度であることを明らかにした。

2) スペーサーの長さ(総炭素数)を系統的に変化させた類縁体を合成し、阻害活性への影響を調べた結果、スペーサーの見かけの最適な長さは炭素数13であることを明らかにした。スペーサーの長さ活性の変動の関係を解析し、酵素との結合状態では THF 環部とラクトン環部は炭素13個が伸長型で連なった距離よりも近い位置にあることを強く示唆した。

3) スペーサー部の局所的柔軟性を低下させたときの阻害活性を調べるために、スペーサー部の総炭素数を13に固定した条件下で、位置特異的に多重結合を導入した一連の類縁体を合成し、阻害活性を調べた。その結果、どの位置の柔軟性を低下させても活性に影響はみられなかった。この結果を受けて、tetrayne 構造を導入することによってスペーサーの柔軟性を広範囲に渡って制約した類縁体を合成し、活性への影響を評価した。その結果、これらの類縁体も強力な阻害活性を維持していることが判明した。これらのことから、酵素と結合した状態ではスペーサーが特定のコンフォメーションをとっているのではなく、スペーサー部に対しては厳密な意味での結合ポケットが存在しないことを強く示唆している。

以上のように本論文は、アセトゲニン類縁体の精密な合成研究を推し進め、同化合物が強力な複合体-I 阻害活性を発揮するために要求される重要な構造因子を明らかにしたものであり、有機合成化学、生物有機化学、天然物化学に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士(農学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成19年2月13日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士(農学)の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。