

(続紙 1)

京都大学	博士 (農 学)	氏名	横 井 大 洋
論文題目	非ステロイド型脱皮ホルモンアゴニストの合成と定量的構造活性相関		
(論文内容の要旨)			
<p>脱皮ホルモン (20-hydroxyecdysone, 20E) は昆虫の脱皮変態を制御するステロイドホルモンであり、その体内濃度は昆虫の各成長段階を通じて厳密に調節されている。脱皮ホルモン作用をかく乱する化合物は昆虫の成育を阻害し選択性の高い殺虫剤として利用できること期待され、20E をはじめさまざまなステロイド化合物の応用が検討されてきたが、その構造の複雑さに由来する調製の困難さが障壁となって実用化には至らなかった。一方、1980 年代に、diacylhydrazine 骨格を持つ非ステロイド化合物 (DAH) が、脱皮ホルモンと構造が大きく異なるにもかかわらず同様の活性 (アゴニスト活性) を示すことが見いだされた。加えて DAH は農業用殺虫剤として実用化に至ったことから、脱皮ホルモン受容体が殺虫剤ターゲットとして有用であることが実証された。しかしすべての昆虫において 20E が脱皮ホルモンとして機能しているのに対して、DAH の作用の対象は鱗翅目昆虫に限られており、その選択的な作用のメカニズムは明らかになっていない。また非ステロイド化合物がステロイド化合物と同様の活性を示す上で重要となる化学的要因の解明は、他のさまざまな生理活性ステロイド化合物の非ステロイド化に向けた構造変換に対しても重要な示唆を与えると考えられ、たいへん興味深い研究課題である。</p> <p>本論文は、DAH と同様に非ステロイド化合物でありながら脱皮ホルモン活性を示す imidazothiadiazole (ITD) 及び tetrahydroquinoline (THQ) 系の化合物を対象とし、一連の系統的な構造類縁体を合成してそれぞれの活性を評価するとともに、化学構造と活性の関係を定量的構造活性相関 (Quantitative Structure-Activity Relationship, QSAR) の手法を用いて解析することで活性発現を支配する物理化学的要因を明らかにすることを目指した。その内容は以下のように要約される。</p> <p>第 1 章緒言に続く第 2 章と第 3 章では、一連の ITD 類縁体の合成法と活性の評価、さらに構造活性相関が論じられている。ITD 類はランダムスクリーニングによって脱皮ホルモン様活性をもつことが見いだされた化合物であるが、これまでにその物性データは報告されておらず、詳細な活性の検討も行われていない。そこでまず 5-置換-1, 3, 4-thiadiazole を出発物質とする ITD 類縁体の系統的な合成法を検討し、4 段階の反応経路を確立して合計 28 種からなる化合物セットを得た。続いてそれぞれの化合物の脱皮ホルモン受容体結合活性を、ヨトウガ (鱗翅目)、ヒトスジシマカ (双翅目) およびコロラドハムシ (鞘翅目) に由来する昆虫培養細胞を用いて評価し、ITD が鱗翅目昆虫の受容体に対して特異的な親和性を示すことを明らかにしている。さらに一連の化合物の構造と活性の関係について種々の物理化学的パラメータを用いる QSAR 解析を行い、imidazothiazole 環 2 位について置換基の疎水性と誘起的電子求</p>			

引性を高めると活性が上昇する一方で、結合軸方向に関する置換基の長さが活性にとって不利に作用することを定量的に示した。またハスモンヨトウに対する殺虫試験を行い、受容体結合試験の結果と比較したところ、両者の間に良好な相関関係が認められなかったことから、ITD 類の殺虫活性向上には薬物動態学的特性の改善が必要であることを指摘している。

第4章と第5章では、THQ 類縁体の合成と構造活性相関が論じられている。THQ は、重要な衛生害虫である蚊など双翅目昆虫に効果を示す点で他の非ステロイド脱皮ホルモン活性化化合物とは異なる特徴をもっており、注目されている。THQ にはテトラヒドロキノリン環 2 位及び 4 位の不斉中心に由来する 4 つの立体異性体が存在し、このうち (2*R*, 4*S*) 体が特に高い生物活性を示すことが明らかにされている。そこで、この絶対立体配置をもつ一連の構造類縁体を系統的に得る方法として、キラルリン酸触媒を用いた不斉 Povarov 反応を鍵工程とする合成経路を確立した。さらにこの方法を用いて、THQ の部分構造のうちベンゾイル部とアニリノ部の置換基が異なる合計 41 種の類縁体をいずれも高い光学純度 (>98% *ee*) で得ることに成功した。得られた化合物については、双翅目ヒトスジシマカ由来培養細胞を用いる結合試験により、脱皮ホルモン受容体結合親和性を評価した。ベンゾイル部の置換基を 4-Cl に固定し、アニリノ部の置換基を変換した化合物について QSAR 解析を行った結果、メタおよびパラ位への置換基導入は立体的に不利であり、特にメタ位では親水性の置換基が活性を低下させることが明らかとなった。続いてアニリノ部の置換基を H (無置換) とし、ベンゾイル部の置換基を変換した化合物について QSAR 解析を行い、電子求引基の導入およびパラ位への長い置換基の導入が活性を向上させることを定量的に明らかにした。またこの過程で、ヒトスジシマカ脱皮ホルモン受容体に対する結合親和性が 20E に比べて約 2 倍高い化合物を得ることに成功している。

注) 論文内容の要旨と論文審査の結果の要旨は 1 頁を 3 8 字×3 6 行で作成し、合わせて、3、0 0 0 字を標準とすること。
論文内容の要旨を英語で記入する場合は、4 0 0 ~ 1、1 0 0 words で作成し
審査結果の要旨は日本語 5 0 0 ~ 2、0 0 0 字程度で作成すること。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

昆虫の脱皮変態を制御する脱皮ホルモンの受容機構は、昆虫に対して選択的に作用する殺虫剤を開発するための重要なターゲットの一つである。これまでに脱皮ホルモンと構造が大きく異なるにもかかわらずホルモン活性を示し、この受容機構をかく乱する化合物群(脱皮ホルモンアゴニスト)が見いだされているが、それらの受容体結合様式や、作用の種間差の要因については解明すべき課題が多い。本論文は脱皮ホルモン活性を示す二つのタイプの化合物について、一連の構造類縁体の化合物セットを化学合成し、定量的構造活性相関(QSAR)の手法をもちいて化合物が活性を示す上で重要な役割を果たす構造要因を明らかにしたものである。評価すべき点は以下のとおりである。

(1) 置換基の異なる28種のimidazothiazole類縁体(ITD)を合成し、3種の昆虫培養細胞を用いて脱皮ホルモン受容体結合活性を比較した結果、ITDが鱗翅目昆虫の受容体に対して特異的な結合親和性を示すことを明らかにした。

(2) ITDの鱗翅目昆虫脱皮ホルモン受容体結合活性に関するQSAR解析に基づき、化合物の疎水性、位置特異的な静電的および立体的性質が受容体との相互作用に与える影響を定量的に明らかにし、結合様式と関連付けた。

(3) 双翅目昆虫特異的な活性を示すtetrahydroquinoline類縁体(THQ)に関して、活性の高い立体異性体を選択的かつ効率的に得る合成経路を確立し、置換パターンの異なる41種類の化合物を高い光学純度で合成した。

(4) THQの双翅目昆虫脱皮ホルモン受容体結合活性に関するQSAR解析から、活性を変動させる置換基の物理化学的性質を定量的に明らかにし、受容体のTHQ結合部位に関する構造情報を得た。

以上のように本論文は、昆虫脱皮ホルモン受容体に作用するために要求される化合物の化学的因子を明らかにするとともに、生理活性ステロイド化合物全般に関する非ステロイド化構造変換のための有機化学的方法論についても貴重な示唆を与えている。その成果は、農薬化学、生物有機化学及び生化学の発展に寄与するところが多い。

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30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。

また、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

注) 論文内容の要旨、審査の結果の要旨及び学位論文は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。

ただし、特許申請、雑誌掲載等の関係により、要旨を学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日以降(学位授与日から3ヶ月以内)