

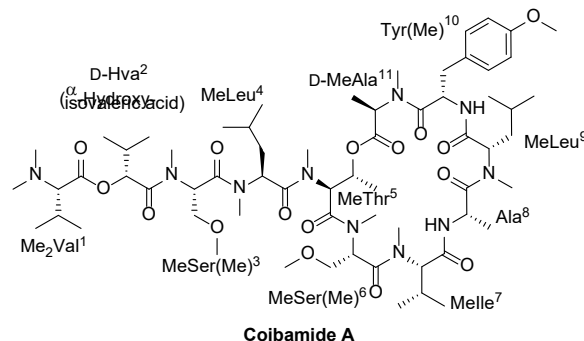
| | | | |
|------|-------------------------------|----|-------|
| 京都大学 | 博士（薬学） | 氏名 | 鈴木 力斗 |
| 論文題目 | 分岐骨格を有するペプチド性天然物およびその誘導体の合成研究 | | |

(論文内容の要旨)

シクロスポリンに代表される環状ペプチド類は、その環状構造により標的分子に対する高い親和性や特異性を付与することが可能であるとともに、*N*-メチルアミノ酸や非天然型側鎖を有するアミノ酸などの配置により優れた膜透過性や生体内安定性を示すことが知られている。このため、環状ペプチド類は細胞内のタンパク質間相互作用などを標的とする医薬品の創製のための魅力的なモダリティとして期待され、近年人工翻訳系を用いた医薬品候補化合物の探索研究が著しい発展を遂げている。一方、魅力的な生物活性を示すペプチド性天然物には、分岐鎖や二環性骨格などの特徴的な構造を有するものが数多く報告されている。これらの複雑な分子骨格からなる環状ペプチド類の人工翻訳系による調製には依然として制約が多いため、構造最適化研究では化学合成によるアプローチが有効である。著者は、細胞内のタンパク質に作用して生物活性を示すペプチド性天然物からの創薬研究の一環として、分岐骨格を有する2つの環状ペプチドの合成研究を行った。

第一章：Coibamide A の構造活性相関研究

Coibamide A は、トランスロコンの構成タンパク質である Sec61 に作用することで小胞体へのタンパク質の分泌を阻害し、強力な細胞増殖抑制活性を示す環状デプシペプチドである。本研究の開始時点までに所属研究グループが実施した coibamide A の構造活性相関研究により、ペプチドの分岐部分の D-MeAla¹¹MeThr⁵ を MeLys(Me)に変換したペプチドは中程度の細胞増殖抑制活性を維持することが明らかとなっていた。



第一章第一節：Coibamide A の高活性誘導体の創製研究

著者は、coibamide A の分岐部分を MeLys(Me)に変換したペプチドをリードとした構造活性相関研究を行った。まず、環構造を構成するアミノ酸の主鎖構造の修飾基や立体配置を変換した誘導体を作成・評価したところ、生物活性の低下が認められた。続いて、Sec61 との相互作用に關与する Tyr(Me)¹⁰ を様々な芳香族アミノ酸に置換した誘導体の活性評価を行ったところ、β-(biphenyl-4-yl)alanine (Bph)を導入した誘導体が約7倍強力な細胞増殖抑制活性を示した。これらの知見をもとに、coibamide A の Tyr(Me)¹⁰ を Bph¹⁰ に置換した誘導体を合成して生物活性を評価したところ、この誘導体が coibamide A の10倍以上強力な活性を示すことを明らかにした。

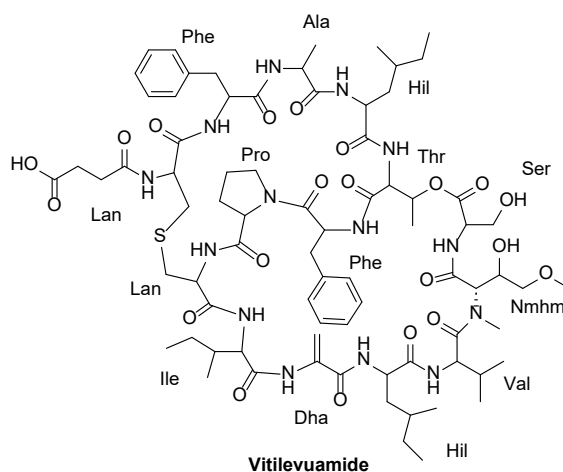
第一章第二節：Coibamide A のマクロラクトン部位を改変した構造活性相関研究

これまでに報告された構造活性相関研究から、coibamide A の MeThr⁵ の β-メチル基と D-MeAla¹¹ の α-メチル基はいずれも生物活性に重要な役割を果たしていることが想定され

た。そこで、これらのメチル基を維持しつつ D-MeAla¹¹-MeThr⁵ 間のエステル結合を変換した複数の誘導体を設計した。設計した誘導体のうち、エステル結合を炭素-炭素単結合または二重結合に置換した誘導体の合成に必要となるアミノ酸は、Garner アルデヒドから立体選択的に合成した。合成した各誘導体の活性を評価したところ、エステル結合をアミド結合や炭素-炭素二重結合に置換した誘導体は、対照ペプチドと同等の細胞増殖抑制活性を示した。このことから D-MeAla¹¹-MeThr⁵ 間のエステル結合を構成する sp² 炭素が、coibamide A の強力な生物活性に寄与していることが示唆された。

第二章：Vitilevuamide の合成研究

Vitilevuamide は、チューブリンの重合を阻害することで細胞増殖抑制活性を示す二環性環状ペプチドである。14 残基のアミノ酸には、lanthionine、homoisoleucine、*N*-methyl- β -hydroxymethoxinine (Nmhm)、dehydroalanine (Dha) が含まれている。Vitilevuamide の全合成はこれまで報告がなく、Nmhm の β -ヒドロキシ基の立体配置は明らかとなっていない。著者は、vitilevuamide からの創薬研究を視野に入れて、化学構造の決定と合成法の確立を目的とした検討を行った。まず、ペプチド固相合成法に適用可能な適切に保護された非天然アミノ酸の合成法を確立した。また、vitilevuamide の非天然アミノ酸を天然型側鎖のアミノ酸に置き換えたモデル化合物を設計し、二環性環状ペプチドの合成に必要なペプチド鎖の伸長、環状骨格の構築、Dha の形成、コハク酸の導入の条件の確立を試みた。固相樹脂上でペプチド鎖の伸長と 1 環目の環構造を構築した後、樹脂から切り出したペプチドを希釈条件下での 2 環目の環化反応に付すことで、二環性の環状ペプチドの構築に成功した。最後に、前駆体として導入した保護システインを Dha に変換した後、脱保護およびコハク酸導入を経て、モデル化合物を合成した。これにより、天然物を合成するための戦略を確立することができた。



(論文審査の結果の要旨)

本博士論文は、ペプチド性医薬品の創薬研究に資する環状ペプチドの合成研究について述べている。序論において著者は、医薬品創製における環状ペプチド類の重要性や、人工翻訳系での合成の難しさを丁寧に説明し、本研究の位置づけを明確にしている。

第一章においては、強力な細胞増殖抑制活性を有する **coibamide A** の合成研究について記述している。**Coibamide A** は海洋シアノバクテリア類より単離された環状デプシペプチドで、トランスロコンの構成タンパク質である **Sec61** に作用して小胞体へのタンパク質の分泌を阻害する。さらに、ペプチドの分岐部分の **D-MeAla¹¹MeThr⁵** を **MeLys(Me)** に変換しても中程度の活性が維持されることが知られていた。著者は第一節において、合成が比較的容易な **MeLys(Me)** 誘導体に関する構造活性相関研究を実施した。その結果、**Tyr(Me)¹⁰** を **β-(biphenyl-4-yl)alanine (Bph)** に置換した誘導体が高い活性を示すことを見出し、分岐部分のアミノ酸残基を **MeThr⁵** に戻した **Bph** 置換体が **coibamide A** の 10 倍以上の細胞増殖抑制活性を示すことを明らかにした。引き続き、第二節において大環状ラク톤のエステル周辺の構造改変を行った結果、二つのメチル基を有する *E*-アルケン誘導体が良好な活性を示すことを見出した。これらの結果は、**coibamide A** の活性発現に重要な置換基と部分構造を特定し、今後のさらなる創薬展開に活用できる点において、高い学術的価値を有する。

引き続き著者は第二章において、**vitilevuamide** の合成研究について述べている。本天然物は、尾索動物類より単離された 14 残基の二環性環状ペプチドで、強力な細胞増殖抑制活性を有する。構造的には、デヒドロアラニンを含む複数の異常アミノ酸を含む平面構造が明らかにされていたが、一部の構成アミノ酸の立体配置が不明であった。著者はモデルペプチドを用いた合成検討を実施し、本天然物の二つのマクロ環とデヒドロアラニン部分を効率よく構築できる固相合成プロセスを確立することに成功した。また、天然物に導くために必要な官能基変換と異常アミノ酸の合成も完了しているため、本合成法は **vitilevuamide** の全合成と構造決定、およびその誘導体の合成に応用できることが期待できる。

本博士論文は、鈴木氏の丁寧な合成検討によって大環状ペプチドの合成に関する学術的価値の高い研究成果が適切にまとめられており、博士(薬学)の学位論文として価値あるものと認める。また、令和5年2月17日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日：2023年6月23日以降