

(論文内容の要旨)

セロフェンド酸は、牛胎仔血清 (FCS) 中に見出された神経保護活性を有する低分子量化合物であり、グルタミン酸や一酸化窒素 (NO) により誘発される神経毒性に対して保護作用を示す。その化学構造は、側鎖にメチルスルホキシド部位を有するアチサン型ジテルペンであり、他に類を見ないユニークな構造を有している。FCS 中には、スルホキシド基の立体配置に由来する2つのエピマー(セロフェンド酸A, B)が存在し、同等の神経保護作用を示すことが確認されている。作用機序の詳細は不明ではあるが、スルホキシド基含有アチサンという極めて特徴的な構造を有する点から、科学的に非常に興味深い化合物である。著者は、絶対立体構造の確定のみならず、化合物の安定供給や誘導體化を可能にし、その作用解明に大きく貢献するものと考え、セロフェンド酸の合成法の開発とその構造活性相関に関する研究を行った。

第一章 セロフェンド酸の合成法の開発および絶対立体構造の解明

セロフェンド酸の絶対立体構造の確定、ならびに薬理試験および動態試験に供する目的で、合成方法の検討を行った。セロフェンド酸合成の重要中間体と考えられる既知化合物 **2** は、イソステビオールを出発原料とした既知合成ルートを改善することにより、高収率かつ大量スケールにも耐えうる合成法を確立することができた。15,16 位の立体構造の構築が重要な課題であるが、酸化反応により化合物 **2** をジオール **3** に変換した後、2 級アルコール選択的な酸化、続く還元により、効率良く目的の立体構造を有するジオール **4** を得ることができた。続いて、数行程の官能基変換によりセロフェンド酸へと導いた。以上 17 行程をトータル収率約 3%にて、セロフェンド酸の合成を達成した。FCS 由来ならびに合成したセロフェンド酸は、それぞれ誘導體化することにより、同一の絶対立体構造であることを証明した。また、X 線結晶構造解析により、両エピマーのスルホキシド基の絶対配置を確定した (図1)。

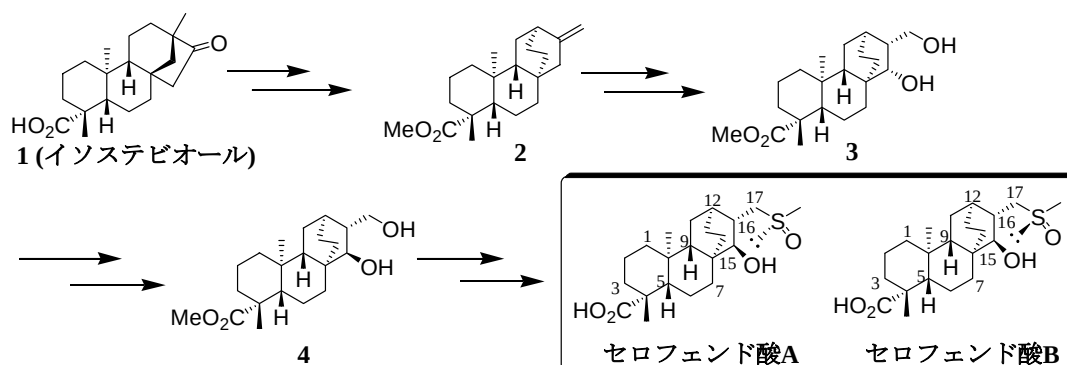


図1 セロフェンド酸の合成法

第二章 セロフェンド酸の構造活性相関ならびに体内動態の解析

セロフェンド酸の神経保護作用発現に関する構造活性相関を明らかにするために、セロフェンド酸誘導体合成を行った。セロフェンド酸の合成ルートを活用し、主にカルボン酸部位、2級水酸基部位あるいはスルホキシド部位が変換された誘導体を合成し、ラット培養大脳皮質細胞におけるグルタミン酸誘発神経毒性に対する保護作用を評価した。その結果、19位カルボン酸と15位酸素官能基が活性発現必須部位であることが示唆された（図2,3）。

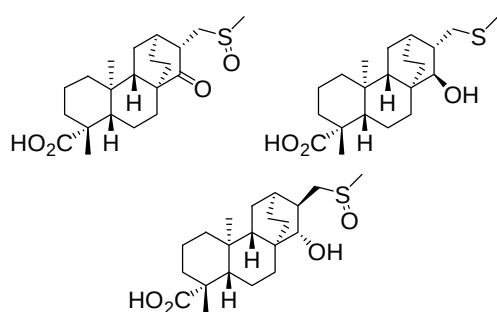


図2 セロフェンド酸と同等の保護作用を発現した誘導体

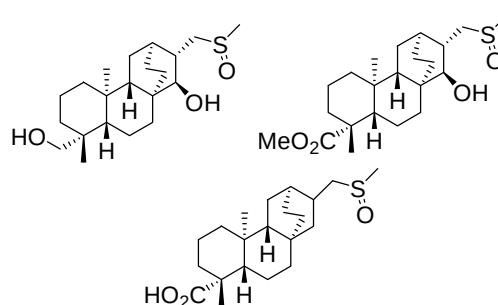


図3 セロフェンド酸と比較して保護作用が減弱した誘導体

次に、セロフェンド酸の体内動態学的性質を明らかにする目的で、セロフェンド酸およびセロフェンド酸メチルエステル体のラット *in vivo* 試験を行った。静脈内投与試験の結果、セロフェンド酸 Bの方が Aよりも半減期が長く、AUC (area under the concentration-time curve)も高い値を示した。そして、セロフェンド酸 Bの経口投与試験の結果、バイオアベイラビリティ 41%と比較的良好な経口吸収性を示した。しかしながら、セロフェンド酸は、ほとんど脳移行性を示さなかった。一方、メチルエステル体は、静脈内投与試験において、セロフェンド酸に比べると高いクリアランス値を示したが、良好な脳移行性を示していることから、カルボキシル基の存在が、脳への移行を妨げている原因であることが示唆された。

FCS 中に含まれる神経保護物質セロフェンド酸の合成法を開発し、絶対立体構造を確定した。さらに、セロフェンド酸の誘導体合成を行い、重要な構造活性相関情報を得ると同時に体内動態の解析を行い、その体内動態学的特性を明らかにした。本研究の成果は、セロフェンド酸の作用解明に大きく貢献するものであり、さらには、神経細胞死を標的とした神経変性疾患治療薬の研究に係る基礎的資料を提供するものである。

(論文審査の結果の要旨)

セロフェンド酸は、牛胎仔血清 (FCS) 中に見出された神経保護活性を有する低分子量化合物であり、グルタミン酸や一酸化窒素 (NO) により誘発される神経毒性に対して保護作用を示す。その化学構造は、側鎖にメチルスルホキシド部位を有するアチサン型ジテルペンであり、他に類を見ないユニークな構造を有している。FCS 中には、スルホキシド基の立体配置に由来する 2 つのエピマー (セロフェンド酸 A, B) が存在し、同等の神経保護作用を示す。セロフェンド酸の作用機序の詳細は不明ではあるが、スルホキシド基含有アチサンという極めて特徴的な構造を有する点から、科学的に非常に興味深い化合物である。申請者は、絶対立体構造の確定のみならず化合物の安定供給や誘導体化を可能にし、さらに、作用機序の解明に貢献することを目的として、セロフェンド酸の合成法の開発とその構造活性相関に関する研究を行った。

第一章 セロフェンド酸の合成法の開発および絶対立体構造の解明

セロフェンド酸の絶対立体構造の確定、薬理試験および動態試験に供する目的で、合成方法の検討を行った。セロフェンド酸合成の重要中間体と考えられる既知化合物 **2** については、イソステビオールを出発原料とした既知合成ルートを改善することにより、高収率かつ大量スケールにも耐えうる合成法が確立された。15,16 位の立体構造の構築については、酸化反応により化合物 **2** をジオール **3** に変換した後、2 級アルコール選択的な酸化、続く還元により、効率良く目的の立体構造を有するジオール **4** を得ることができた。続いて、数行程の官能基変換によりセロフェンド酸へと導いた。以上 17 行程をトータル収率約 3%にて、セロフェンド酸の合成を達成した。FCS 由来ならびに合成したセロフェンド酸は、それぞれ誘導体化することにより、同一の絶対立体構造であることを証明した。X 線結晶構造解析により、両エピマーのスルホキシド基の絶対配置を確定した (図 1)。

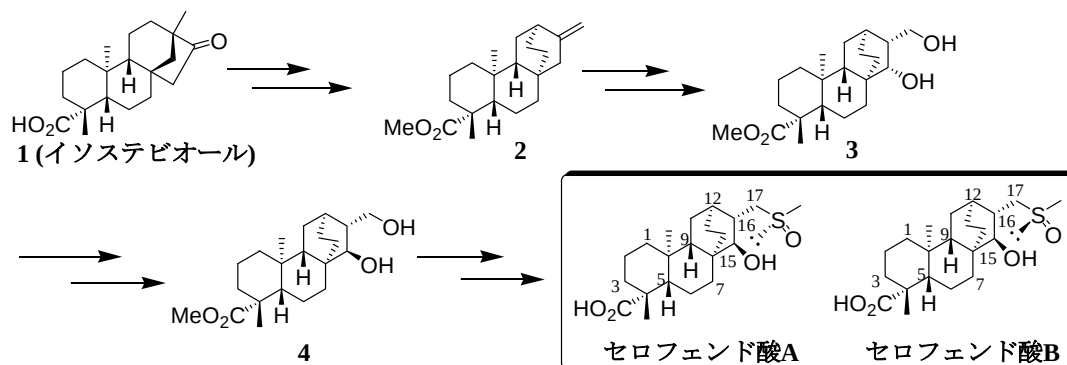


図1 セロフェンド酸の合成法

第二章 セロフェンド酸の構造活性相関ならびに体内動態の解析

セロフェンド酸の神経保護作用発現に関する構造活性相関を明らかにするために、セロフェンド酸誘導体合成を行った。セロフェンド酸の合成ルートを活用し、主にカルボン酸部位、2 級水酸基部位あるいはスルホキンド部位が変換された誘導体を合成し、ラット培養大脳皮質細胞におけるグルタミン酸誘発神経毒性に対する保護作用を評価した。その結果、19 位カルボン酸と 15 位酸素官能基が活性発現必須部位であることが示唆された (図 2, 3)。

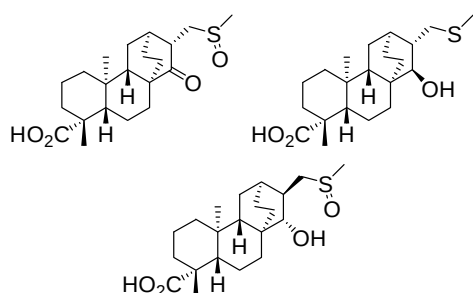


図 2 セロフェンド酸と同等の保護作用を発現した誘導体

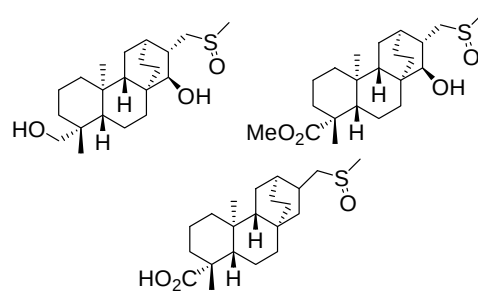


図 3 セロフェンド酸と比較して保護作用が減弱した誘導体

次に、セロフェンド酸の体内動態学的性質を明らかにする目的で、セロフェンド酸およびセロフェンド酸メチルエステル体のラット *in vivo* 試験を行った。静脈内投与試験の結果、セロフェンド酸 Bの方がAよりも長い半減期を示した。セロフェンド酸 Bの経口投与試験の結果、バイオアベイラビリティ 41%と比較的良好な経口吸収性を示した。しかし、セロフェンド酸は、ほとんど脳移行性を示さなかった。一方、メチルエステル体は、静脈内投与試験において、セロフェンド酸に比べると高いクリアランス値を示したが、良好な脳移行性を示していることから、カルボキシル基の存在が脳への移行を妨げている原因であると推定された。

以上、申請者は、FCS 中に含まれる神経保護物質セロフェンド酸の合成法を開発し、絶対立体構造を確定した。さらに、セロフェンド酸の誘導体合成を行い、重要な構造活性相関情報を得ると同時に体内動態の解析を行い、その体内動態学的特性を明らかにした。本研究の成果は、セロフェンド酸の作用の解明に大きく寄与するものであり、神経細胞死を標的とした神経変性疾患治療薬を開発する上で重要な基礎的資料を提供するものである。

よって、本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものとして認める。

更に、平成 20 年 12 月 15 日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。