

# Structure-Activity Relationship Studies of Maitotoxin Based on Chemical Synthesis

尾上, 久晃

<https://doi.org/10.15017/1931710>

---

出版情報 : 九州大学, 2017, 博士 (理学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 :

氏 名 : 尾上 久晃

論 文 名 : Structure-Activity Relationship Studies of Maitotoxin Based on Chemical Synthesis

(化学合成に基づいたマイトトキシンの構造活性相関研究)

区 分 : 甲

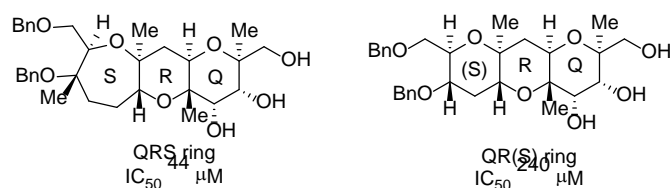
## 論 文 内 容 の 要 旨

## 【研究背景および研究目的】

マイトトキシン(MTX)は渦鞭毛藻 *Gambierdiscus toxicus* が生産する梯子状ポリエーテル化合物であり、世界的な社会問題となっているシガテラ中毒の原因物質の1つとされている。MTXは強力な毒性を有するほか、極低濃度でCa<sup>2+</sup>流入活性を示すことで知られているが、未だ作用標的分子すら解明されていない。また、天然からは極僅かしか得られず、非特異的吸着の強さからも研究は立ち遅れている。私の所属する研究室では化学合成した部分構造を用いた構造活性相関研究を行っており、これまでに2つの疎水性部分構造(C'D'E'F'およびWXYZA'B'C'環部)がIC<sub>50</sub>値数十μMでMTXのCa<sup>2+</sup>流入活性を阻害するという非常に興味深い結果を得ている。作用標的分子および作用機構解明に向け、私は新たにMTXの疎水部、親水部ならびにその境界領域に位置する4つの部分構造(QRS, LMNO, NOPQR(S)およびWXYZA'B'C'D'E'F'環部)をデザインし、研究に着手した。

## 【QRS環部の合成と生物活性：第2章-第1節】

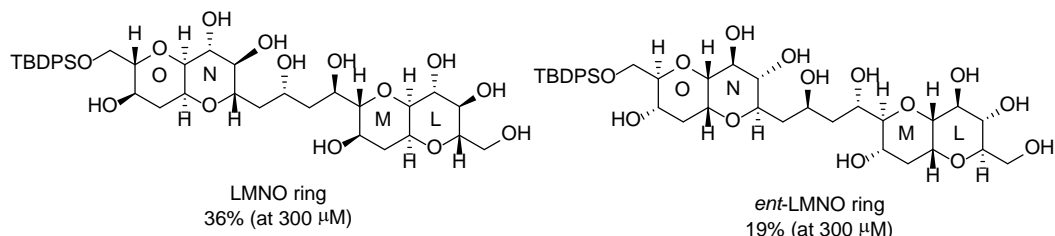
所属研究室ではこれまでに疎水性部分の左端(C'D'E'F'環部)および中央(WXYZA'B'C'環部)に位置する部分構造を合成し、それらの生物活性を明らかにした。私は疎水性領域の網羅的な活性評価に向け、残された右端領域に含まれるQRS環部を最初のターゲットとした。所属研究室で開発されたテトラヒドロピラン誘導体の改良合成法、ならびに新たに開発した化学選択的メチル化を用いて目的化合物の合成に成功した。合成品の生物活性を評価したところ、MTXのCa<sup>2+</sup>流入活性をIC<sub>50</sub>値44μMで阻害することを見出した。3環性のQRS環部がより分子サイズの大きい4環性のC'D'E'F'環部および7環性のWXYZA'B'C'環部と同等の活性を示したことから、活性発現における該当領域の重要性が示唆された。また、S環が6員環で核間メチル基欠損体であるQR(S)環部も合成したところ、活性がQRS環部の約6分の1(IC<sub>50</sub>値240μM)に低下したことから、これが支持された。



## 【LMNO環部の合成と生物活性：第2章-第2節】

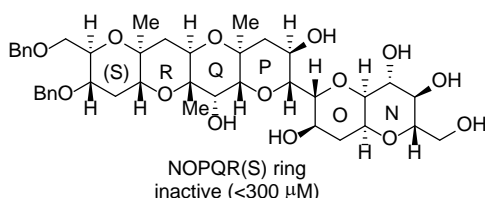
親水性部分である *ent*-LMNO および *ent*-EFGH 環部も同様の阻害活性を示すことが分かっている。これらの活性は前述の疎水性部分より弱かったものの、非天然型のエナンチオマーであったことか

ら、天然型のものを合成できれば、より強力な阻害剤となり得ると考え、LMNO 環部の合成に着手した。その結果、NHK 反応により Michael アクセプターかつ Pummerer 転位前駆体として、*p*-トルエンスルホキシド部位を有するアルケニル基を導入することで効率的に 2 つのビルディングブロックを合成し、それらを Aldol 反応で連結することで目的の LMNO 環部を合成することに成功した。その活性は期待に反して弱く、IC<sub>50</sub> 値を出すには至らなかったものの、非天然型エナンチオマーとの活性の差がほとんどなかったことから、該当領域の分子認識において絶対立体配置は重要でない可能性を見出した。



### 【NOPQR(S)環部：第 2 章-第 3 節】

MTX の最たる特徴として両親媒性が挙げられる。そこで、私は疎水性部分が細胞膜中に挿入され、親水性部分が膜の外に出た状態で作用標的分子と相互作用しているという仮説に基づき、NOPQR(S)環部を設計した。疎水性の QR(S)環部フラグメントおよび親水性の NO 環部フラグメントを連結することにより目的化合物の収束的合成を達成した。期待に反して全く活性を示さなかったものの、本研究は疎水部/親水部境界領域の合成および活性評価を行った初の報告例である。また本法は 2 つのビルディングブロックの選択により様々な分子サイズの両親媒性部分構造を得ることが可能な強力な合成戦略であり、当該領域に関する今後の研究の発展に大きく貢献するものと期待している。



### 【WXYZA'B'C'D'E'F'環部：第 3 章】

より強力な阻害剤になり得る有力な候補化合物として、MTX の疎水性領域の左半分に対応する WXYZA'B'C'D'E'F'環部を設計した。所属研究室では二環構築型収束的合成法として、 $\alpha$ -シアノエーテル法を開発しており、本化合物の合成にもそれを適用した。以前の結果から懸念された通り、最終段階である還元反応の選択性に問題を残したものの、目的化合物の 10 環性骨格を構築することに成功し、 $\alpha$ -シアノエーテル法が中員環と複数の核間メチル基を含むポリエーテル骨格構築に対して有用な合成戦略であることを改めて示した。

