

3位修飾型擬シアロ糖鎖の効率的合成法開発とシアリダーゼ阻害活性

上蘭, 慶也

<https://hdl.handle.net/2324/6787546>

出版情報 : Kyushu University, 2022, 博士 (創薬科学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (3)

氏 名	上 菌 慶也
論 文 名	3 位修飾型擬シアロ糖鎖の効率的合成法開発とシアリダーゼ阻害活性
論文調査委員	主 査 九州大学大学 教授 大嶋 孝志 副 査 九州大学大学 教授 王子田 彰夫 副 査 九州大学大学 准教授 麻生 真理子 副 査 九州大学大学 准教授 谷口 陽祐

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文では、糖鎖の創薬研究への展開を志向した新規“擬シアロ糖鎖”の有用性の実証を志向し、3-エキソメチレン型シアロ糖鎖アナログの効率的合成法開発および新規阻害剤の開発に関して論じた。

第一章では、擬糖鎖の定義、シアル酸およびシアリダーゼの生物学的機能、従来のシアリダーゼ阻害剤、3-エキソメチレン型シアロ糖鎖アナログの背景や合成における問題点をまとめている。

第二章では、3-エキソメチレン型シアロ糖鎖の合成を志向したシアル酸 3 位の直接修飾法の開発を検討した。酢酸マンガンを用いた酸化的ラジカルカップリングによって、シアル酸 3 位の直接修飾、および 2 位の置換基導入を位置選択的に進行させる 2 官能基化を達成した。本反応は、反応溶液の変色が再現性安定の重要なポイントであった。また、シアル酸の各種保護体や様々なマロン酸エステル誘導体が本反応に適用可能であった。3-エキソメチレン型シアロ糖鎖アナログの更なる合成短工程化を志向した、直接的な酢酸等価体の導入も検討したが、これら検討はいずれも非常に困難であった。シアル酸 3 位の炭素鎖導入例は少ないため、本修飾法が 3 位修飾型シアル酸誘導体の研究分野を発展させ、新たな知見の獲得に貢献することが期待される。

第三章では、開発した酸化的ラジカルカップリングを鍵反応とし、3-エキソメチレン型シアロ糖鎖アナログの合成法開発にむけたドナー合成、およびグリコシル化、脱炭酸的オレフィン形成反応を検討した。本合成法では、酸化的ラジカルカップリングによって導入した 3 位エステル置換基が隣接基関与または立体障害として機能することで、立体選択的なグリコシル化反応を実現した。さらに、3 位エステル置換基はエキソメチレン基構築における足掛かりとして機能し、光反応による脱炭酸的オレフィン形成反応によってエキソメチレン基の構築を実現した。本合成法は、本質的にシアル酸保護基の変換を必要としないため、短段階での 3-エキソメチレン型シアロ糖鎖アナログの合成を実現した。本手法では、3-エキソメチレン型単糖アナログを 11 工程、3-エキソメチレン型 2 糖アナログを 12 工程で合成することに成功した。

第四章では、ある種の感染症の治療標的として考えられている酵素 X に対する阻害剤創製を志向し、本研究を展開した。酵素 X の特徴に着目し、新規化合物 A を提案した。種々検討の結果、化合物 A を合成することに成功した。さらに、化合物 A が酵素 X に対して阻害活性を示すこと

を見出した。本結果は、これまでに報告されている阻害剤と比較しても強力な阻害活性を示しており、化合物 A が、本感染症の治療薬候補となり得る結果を得た。なお本章は、非公開としている。

第五章では、A 型インフルエンザウイルスのグループ 1 シアリダーゼに存在する、開放的な活性部位 (150-cavity) に着目し、3 位修飾型 DANA 誘導体の合成、および本化合物の阻害活性評価を検討した。150-cavity が正に帯電していることから、3 位にカルボキシレートアニオンを導入した 3-CH₂COONa-DANA を着想し、本研究で開発した酸化的ラジカルカップリングを活用した合成手法を検討した。ジカルボン酸体から 3-CH₂COONa-DANA の合成を試みたが、ESI-MS 測定では 3-CH₂COOH-DANA の生成が示唆された。強塩基を用いることで、ジナトリウム塩を調製できる可能性があったが、脱塩操作が煩雑になる可能性があり、実施していない。したがって、3-CH₂COOH-DANA を用いてインフルエンザウイルスシアリダーゼ阻害活性を評価したが、ほとんど阻害活性を示さなかった。ドッキング計算より、導入した 3 位カルボキシレートが酵素への親和性を低下させていることが示唆された。今後は本化合物を基盤とし、3 位カルボン酸のエステル・アミドへの変換、または脱炭酸的反応による置換基導入などの構造展開によって様々な知見を得ることが期待される。

以上、本論文では“擬シアロ糖鎖”の創薬研究への展開を志向し、酸化的ラジカルカップリングによるシアル酸 3 位の直接修飾法を開発した。また、導入した 3 位エステル置換基を利用したグリコシル化の立体選択性制御、およびエキソメチレン基構築によって、保護基変換を必要としない 3-エキソメチレン型シアロ糖鎖アナログの短段階合成法を開発した。さらに酸化的ラジカルカップリングを活用し、新規誘導体 3-CH₂COOH-DANA の合成・阻害活性評価を検討した。3-エキソメチレン型シアロ糖鎖アナログも含めた、3 位修飾型シアル酸誘導体の創薬研究への展開を可能にし、シアロ糖鎖の研究分野を大きく発展させることが期待されるものであり、博士 (創薬科学) の学位に値すると認める。