

論文内容の要旨

博士論文題目 ウミユリ類由来ガングリオシド CJP2 の合成を指向した
複合イノシトールリン脂質の合成法の開発

氏名 齊藤 慎太郎

シアル酸含有スフィンゴ糖脂質であるガングリオシドは基本的かつ動的な生命現象に深く関与する細胞膜の構成成分で、創薬資源として大きな可能性を秘めている。無脊椎動物である棘皮動物に局在するガングリオシドは、哺乳類とは相当異なる生物活性・機能が期待されるが、極微量しか単離できないことから生物活性評価サンプルの供給すら容易ではない。近年、イノシトールホスホセラミド(IPC)を構成単位とする CJP2 が棘皮動物のニッポンウミシダから単離された。本化合物はホスファチジルイノシトールとスフィンゴミエリン、ガングリオシド等の重要な生理活性化合物の融合した極めて新奇な構造を特徴とする。本研究では CJP2 の特異な生理活性の解明に貢献するために、合成化学的なアプローチにより *myo*-イノシトール、セラミド、シアル酸グリカールの各構成成分の合成法を確立することを目的とした。

myo-イノシトール誘導体の合成

グルコース由来のアルデヒドと有機銅試薬の高ジアステレオ選択的 1,2-付加、Wittig 反応、閉環メタセシスを鍵反応とし、重要中間体となる *condurit*ol B 誘導体を合成した。本誘導体のアリル位水酸基上アシル基側からの四酸化オスmium酸化が優先的に進行することを見出し、*condurit*ol B のジアステレオ面選択的酸化を実現した。これにより複数の異なる保護基を所望の位置に有する *myo*-イノシトール誘導体を立体選択的に合成する方法論を確立した。

セラミドの合成

セラミドはグルコースからの既知の合成法を改良し、より効率的に合成を行った。

シアル酸グリコシルドナーの合成

シアル酸誘導体は他の単糖にはない分子種多様性を有し、その生物学的意義を明確にする研究が求められている。他の糖とのグリコシル化を考慮してシアル酸グリカールの合成を計画し、グルコースから Wittig 反応、Sharpless 不斉エポキシ化反応、水酸基へのマロニル基の導入、Eschenmoser's salt を用いたオレフィンの構築、閉環メタセシス反応を経て直接的にシアル酸グリカール誘導体を合成した。

以上、*myo*-イノシトール、セラミド、シアル酸グリカールの各構成成分の全てを、同一の出発原料であるグルコースから立体選択的に合成しうる方法論を確立した。本研究の成果が今後の CJP2 の生理活性解明に大きく貢献するものと期待している。

(論文審査結果の要旨)

シアル酸含有スフィンゴ糖脂質であるガングリオシドは基本的かつ動的な生命現象に深く関与する細胞膜の構成成分で、創薬資源として大きな可能性を秘めている。近年、棘皮動物のニッポンウミシダからホスファチジルイノシトールとスフィンゴミエリン、ガングリオシド等の重要な生理活性化合物の融合した極めて新奇な構造を特徴とする CJP2 が単離された。無脊椎動物である棘皮動物に局在するガングリオシドは、哺乳類とは相当異なる生物活性・機能が期待されるが、極微量しか単離できないことから生物活性評価サンプルの供給すら容易ではない。本論文は CJP2 の特異な生理活性の解明に貢献するため、合成化学的なアプローチにより *myo*-イノシトール、セラミド、シアル酸の各構成成分の合成法の確立を目指す意欲的なものであり、CJP2 の *myo*-イノシトール、セラミド、シアル酸グリカールの各構成成分の合成に成功した。

myo-イノシトールフラグメントの合成では、アルデヒドへの高ジアステレオ選択的な有機銅試薬の 1, 2-付加反応を実現した。更にコンヅリトール B 誘導体のアリル位水酸基にアシル基を導入することで、ジアステレオ面選択的な四酸化オスミウム酸化を可能とし、完全に立体を制御した *myo*-イノシトール骨格の構築に成功した。本方法論により *myo*-イノシトールの所望の水酸基に、所望の保護基の導入が可能となり、種々の *myo*-イノシトール類縁化合物の合成に適応することで、微量成分であるリン酸化イノシトール等の評価用サンプル、及びプローブの合成に貢献しうるものと考えられる。

シアル酸フラグメントの合成では、他の糖とのグリコシル化を事前に想定した合成計画により、直接的にグリコシルドナーと変換しうるシアル酸グリカールの合成を実現した。セラミドについても効率的な合成法を確立したことで、CJP2 の生理活性評価に必要な *myo*-イノシトール、セラミド、シアル酸グリカールの各構成成分の合成を可能にした。

同一の出発原料であるグルコースから、*myo*-イノシトール、セラミド、シアル酸グリカールの CJP2 各構成成分の全てを立体選択的に合成しうる方法論を確立したことは、合成化学的に大きな意義があり、その成果は今後の CJP2 の生理活性解明にも大きく寄与するものと考えられる。これらのことから本論文は学術的に意義深く、審査委員一同は本論文が博士(工学)の学位論文としての価値があると認めた。