

2020 年 3 月 4 日

学 位 論 文 の 内 容 の 要 約

氏 名	安達 栞菜
学位の種類	博士（工学）
学府又は研究科・専攻	大学院工学府 生命工学専攻
指導を受けた大学	東京農工大学
学位論文題目	C11 位炭素結合型サキシトキシン誘導体の合成と活性評価

【論文の内容の要約】

電位依存性ナトリウムチャネル (Nav)は、活動電位の発生と伝導に関わる重要な役割を担う膜タンパク質であり、フグ毒テトロドトキシン (TTX)に対する感受性の違いから、TTX感受性 (TTX-s)型と TTX 抵抗性 (TTX-r)型に大別される。貝毒サキシトキシン (STX) 及びその類縁体は、TTX-s 型 Nav に対してのみ阻害活性を有する。一方、STX 類縁体のうち、ゼテキトキシン AB (ZTX)は TTX-r型Navに対しても強力な阻害活性を示す。TTX-r Navは心筋や痛覚に関連するため、これらを選択的に阻害するリガンドの創製は、抗不整脈薬、鎮痛薬の開発につながる。

本論文は、TTX-r Nav 選択的阻害剤の創製を目的とし、TTX-r Nav に対して強力な阻害活性を有する ZTX のみが有する C11 位炭素炭素結合及び第三級硫酸エステル基に着目した誘導体合成を行った。その結果、ZTX の C11 位炭素炭素結合に着目した研究では、新規炭素結合型 STX 誘導体を 6 種類合成することに成功した。さらに合成した全ての誘導体のうち 5 種類の化合物は Nav に対して強力な阻害作用を有することを見出した。その中でも、TTX-r Nav に対して強力な阻害活性を示すリガンドとして、11-benzylidene STX 及び 11-nitrobenzylidene STX の 2 種類を見い出すことができた。なおこの 2 種類の化合物は、ZTX を除き、これまでに報告されている STX 誘導体の中で、TTX-r Nav に対して強力な阻害活性を示した初めての誘導体である。また、ZTX の C11 位第三級硫酸エステル基に着目した研究では、1,3-双極子付加環化反応を用いて、これまでに構築が困難であった STX 骨格 C11 位への立体選択的な第三級水酸基の導入に初めて成功した。さらに、本反応を用いて ZTX の大環状前駆体の合成にも成功し、TTX-r Nav 選択的阻害剤の基盤となる化合物を合成することができた。