

2022 年 5 月 18 日

## 学 位 論 文 の 内 容 の 要 約

氏 名	永田亜希子
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	ビタミン D ラクトンの立体選択的合成法の開発とそのケミカルツールの創製

### 【論文の内容の要約】

ビタミン D ラクトン ( $D_3$ -lactone) はビタミン  $D_3$  の最終代謝産物のひとつであり、 $1,25D_3$  が惹起する骨吸収の促進や骨形成の抑制活性に対しアンタゴニスト活性を示し、C23 位、C25 位の立体化学の違いにより発現する生理活性や核内受容体である vitamin D receptor (VDR) への結合親和性が異なることが報告されている。しかし  $D_3$ -lactone の生理活性の研究は、 $1,25D_3$  との比較の観点から、 $1,25D_3$  の主要な生理活性である骨代謝に注目した活性評価しかなされてこなかった。一方で、 $D_3$ -lactone 自体の生理活性について興味を持たれる。そこで本研究では、 $D_3$ -lactone の骨代謝以外の生理活性を探索するため、 $D_3$ -lactone のケミカルプローブを用いたケミカルバイオロジー手法による結合標的タンパク質の同定を行った (第 3 章)。本研究で明らかにした結合タンパク質と疾患の観点から、 $D_3$ -lactone の血中濃度を測定する必要性があると考え、LC-MS/MS による  $D_3$ -lactone の血中濃度測定方法の開発を行った (第 4 章)。なおこれらの研究を行うためには、 $D_3$ -lactone の量的供給を可能とし、ラクトン骨格を有するプローブ分子の合成が必須となる。そこで  $D_3$ -lactone の化学合成手法の確立を行うこととした (第 2 章)。 $D_3$ -lactone の化学合成法の開発では、C23 位および C25 位の立体選択的な構築法を確立する必要がある。本研究では C23 位、C25 位に関する 4 種の各異性体の立体選択的合成法の確立を行った。

まず C23, C25 位の立体選択的構築法の開発を行った。その結果、C23 位は Infoghen Lythgoe Diol を出発原料とし、合成したアルデヒドに対して  $CrCl_2$  触媒、不斉リガンド(R)-L2 存在下、アリルブロマイドを反応させることで立体選択的にクロチル化が進行し、(23*S*)-エチルエステルを得ることができた。C25 位の立体化学の制御は、得られたエチルエステルの還元によって得られる(23*S*)-アリルアルコールに対して、 $VO(acac)_2$  触媒存在下、TBHP を作用させることで立体選択的に(23*S*, 25*R*)-エポキシドを得ることができた。得られたエポキシド体を用いて  $D_3$ -lactone の立体選択的な合成を達成した。構築した合成法を基盤とし、合成した C1 位にアミノ基を有する  $D_3$ -lactone に対して、アルキン部位とベンゾフェノン等を有す

る酸クロリドを反応させることで  $D_3$ -lactone フォトアフィニティープローブを合成した。合成したフォトアフィニティープローブを用いて  $D_3$ -lactone の結合タンパクの探索を行った結果、結合タンパクは脂肪酸の $\beta$ -酸化に関与する HADHA であることが分かった。LC-MS/MS による  $D_3$ -lactone の血中濃度測定に必要な重水素標識された  $D_3$ -lactone の合成を行った。その結果 A 環部に重水素を導入する手法を確立でき、合成した重水素標識  $D_3$ -lactone- $d_3$  を内部標準物質として用いて、ヒトプール血清中の  $D_3$ -lactone を定量することができた。