

論文審査の結果の要旨

氏名：町田 翔太

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名：環状 polyol を基盤とした gallotannin 誘導体の合成と抗酸化活性及び α -glucosidase 阻害活性評価

審査委員：(主査) 教授 内山 武人

(副査) 教授 飯島 洋

教授 三浦 基文

植物や微生物の生産する二次代謝産物は、これまで医薬品等の有用物質として人類の健康や生活に大きく貢献してきた。また、2015年の大村智博士のノーベル生理学・医学賞受賞からも拝察されるように、多くの天然物化学研究者による精力的な研究が、化学をはじめとするサイエンスの発展に寄与してきた。

本論文は、植物由来成分の一群でありながらこれまでに精査されていない gallotannin に着目し、合成化合物ライブラリーの構築と抗酸化活性及び α -glucosidase 阻害活性評価について詳細に述べられたものである。Gallotannin は加水分解型タンニン的一种で、糖などの polyol コアと連続する3つのフェノール性ヒドロキシ基を有する gallic acid (没食子酸) が縮合した天然物の総称を指す。なかでも ellagitannin と呼ばれる化合物群は、2つの galloyl ユニットが分子内で酸化的にカップリングした hexahydroxydiphenoyl (HHDP) 基という特徴的な macrolactone 構造を有している。Gallotannin や ellagitannin には、polyol コア構造の違いや polyol コア上の galloyl ユニットの数、結合位置の違いなどによって非常に多くの類縁体が存在しており、抗菌活性や抗腫瘍活性など、様々な生物活性を有することも知られている。しかし、その構造多様性とともな化合物の安定供給法が確立されていないために、系統的な構造活性相関は未だ十分に行われていない。

本研究の注目すべき点の一つに、アノマー異性体を有しない 1,5-anhydro 糖を環状 polyol として扱った点が挙げられる。すなわち、まず D-glucose や D-mannose などの容易に入手可能な糖を出発物質として用いることで、対応する各種 1,5-anhydro 糖をグラムスケールで大量合成した。1,5-Anhydro 糖の合成過程において重要な鍵中間体と予想される glycosyl iodide の存在について、¹H-NMR 測定法を用いた反応追跡により確認できたことは高く評価される。さらに、五員環構造を有する 1,4-anhydro-L-arabinitol や二糖類である maltose ならびに D-glucuronic acid 由来の 1-デオキシ糖、1,5-anhydro-D-glucitol の選択的アミノ基変換体について、新規合成法を提案することができた。次に、環状 polyol を基盤とした gallotannin 誘導体の安定供給法の確立ならびに化合物ライブラリーの構築を目的として、有機合成化学的手法を駆使することにより新規化合物 20 種を含む計 36 種類の gallotannin 誘導体の網羅的合成を試み、成功した。化合物ライブラリーの構築にあたっては、環状 polyol コアの構造や galloyl ユニットの数のみならず、galloyl ユニット由来のフェノール性ヒドロキシ基の位置や数にも配慮した。Gallotannin 類の構造活性相関研究において、このような視点からのアプローチはこれまでに例がなく、学術的に大変興味深いものである。

構築した化合物ライブラリーを用いて、抗酸化活性及び α -glucosidase 阻害活性における構造活性相関を検討した結果、次の知見を得るに至った。抗酸化活性においては、galloyl ユニットの数に比例し活性が強くなったが、抗酸化活性を示すためには隣り合うフェノール性ヒドロキシ基の存在が必要であった。Yeast 由来の α -glucosidase 阻害活性においては、galloyl ユニットの数の増加に伴い阻害活性が強くなる傾向があるものの、polyol コアの構造の違いによっても活性が異なっていた。Rat 由来の α -glucosidase 阻害活性においては、より強い阻害活性の発現には必ずしも galloyl 基の数が重要ではなく、立体的な galloyl ユニットの配置が重要である可能性が示唆された。

以上、本研究により得られた成果は、環状 polyol を基盤にした新たな生物活性物質のデザイン・開発研究の礎となるものであり、gallotannin が生物活性に与える影響の解明に大きく寄与すると考えられる。

よって本論文は、博士（薬学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

令和4年1月20日