



Title	新規免疫調節物質 Nectrisine および Kifunensine に関する研究
Author(s)	茅切, 浩
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37780">https://hdl.handle.net/11094/37780</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

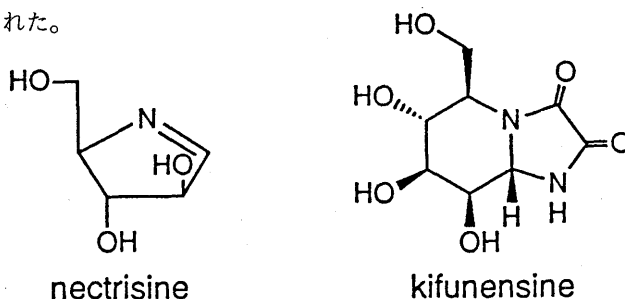
<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	茅 切 浩
博士の専攻分野 の 名 称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 9 9 6 8 号
学位授与年月日	平 成 3 年 12 月 4 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	新規免疫調節物質 Nectrisine および Kifunensine に関する研究
論文審査委員	(主査) 教 授 北 川 勲 (副査) 教 授 今 西 武 教 授 岩 田 宙 造 教 授 富 田 研 一

### 論 文 内 容 の 要 旨

近年、免疫調節剤は、自己免疫疾患、免疫不全、悪性腫瘍、重症感染症などの治療薬として有望視され注目を集めている。本研究の対象とした nectrisine および kifunensine は、免疫応答の開始に不可欠であり、抗原提示細胞の活性化の指標ともなる Ia 抗原の発現増強作用を有する新規作用機作の免疫調節物質として単離された。



Nectrisine は糸状菌 *Nectria lucida* F-4490 により産生され、強力な  $\alpha$ -glucosidase および  $\alpha$ -mannosidase 阻害活性を有する。一方、kifunensine は放線菌 *Kitasatosporia kifunense* no 9482 により産生され、 $\alpha$ -mannosidase 阻害活性を示す。さらに両物質とも、免疫抑制因子に拮抗する一方、Type II コラーゲン関節炎モデルにおいて、抗コラーゲン抗体価の低下を伴って足の腫脹を抑制することが明らかになった。

著者は、nectrisine および kifunensine のユニークな生物活性に興味を抱き、両物質の構造決定、合成ルートの確立、類縁体合成および化学構造－活性相関の解析を目的として本研究に着手した。

Nectrisine を接触還元してジヒドロ体を得、また、 $I_2$  酸化によりラクタム体を得て、これらのスペクトルデータから平面構造を推定した。次に、結晶性の  $SO_2$  付加物を合成し、X線結晶構造解析を行っ

て相対配置を決定した。さらに、ジヒドロ体を 2, 3-di-*O*-benzoyl 誘導体に導き、CD スペクトルを測定して dilbenzoate chirality rule から絶対配置を決定した。Nectrisine は、既知の 2 つの立体異性体とは異なりイミン体として存在しており、この構造上の特性が、生物活性の発現に大きく寄与しているものと考えられる。(後述) Nectrisine は、醗酵による生産力価が低く物量の確保に問題があったので、合成を検討した。D-Glucose から容易に調製される 5-amino-3-*O*-benzyl-5-deoxy-1, 2-*O*-isopropylidene-6-*O*-triphenylmethyl- $\alpha$ -D-glucofuranose を出発原料として、3-*O*-benzyl-5-deoxy-5-trifluoroacetamido-D-glucose を合成し、1 位炭素を酸化的に除去した後、加水素分解、アルカリ加水分解を行って nectrisine を得るルートを確立し、推定構造を証明した。本合成ルートによれば、nectrisine を出発原料から通算 56% の好収率で合成することができるので、詳細な薬効評価に必要なサンプルを供給することが可能になった。

一方、kifunensine については、まず、本物質の 2D - I N A D E Q U A T E 実験と diacetone 体の  $^1\text{H}$  -  $^1\text{H}$  COSY 実験から平面構造を推定し、kifunensine が二環性の新規骨格を有することを明らかにした。次に、kifunensine および diacetone 体の  $^1\text{H}$  - NMR における結合定数の解析と NOE 実験から、 $\alpha$ -mannopyranose 型の相対配置を推定し、さらに、kifunensine の単結晶を得て X 線結晶構造解析を行ない、推定構造を証明した。

Kifunensine の構造と生物活性の新規性に興味を抱き、本物質を合成して絶対配置を決定すべく、まず、モデル実験として基本骨格 octahydro-2, 3-dioxoimidazo [ 1, 2-*a* ]pyridine の合成を試みた。本物質を、*N*-(4-formylbutyl)-oxamic acid 誘導体と  $\text{NH}_3$  の環化反応により一気に構築することを計画し、種々検討した結果、*N*-(4-formylbutyl)oxamide (oxamide-aldehyde 前駆体) を 6  $\text{N}$   $\text{NH}_3$  - MeOH で処理することによって望む環化反応が進行することを見だし、基本骨格構築のための新規環化反応を開発した。次に、本環化反応を鍵反応として、kifunensine の合成を試みた。Oxamide-aldehyde 前駆体のコンホメーションを制限することによって、環化反応が立体選択的に進行することを期待し、5-deoxy-2, 3 ; 4, 6-di-*O*-isopropylidene-5-oxamoyl-amino-D-mannose を鍵中間体を選択した。これを効率よく合成するため、市販の D-mannosamine の 2-amino 基を選択的に oxamoyl 化した後、1 位と 6 位の酸化状態を反転させ、5-deoxy-5-oxamoylamino-D-mannose 誘導体として利用する合成ルートを考案し、D-mannosamine から 6 工程で鍵中間体を得た。これをモデル実験の場合と同様に 6  $\text{N}$   $\text{NH}_3$  - MeOH で処理することによって、kifunensine diacetone が好収率で得られ、さらに、脱保護により kifunensine が得られたので、kifunensine の絶対配置は D 型であると決定された。本環化反応における 8*a*-epimer の収率は目的物の 1/19 に留まり、期待どおり高い立体選択性が得られた。

本研究から明らかになった kifunensine の構造は、 $\alpha$ -mannosidase 阻害物質 mannojirimycin の cyclic oxamide 誘導体に相当する興味深いものであるが、8-*epi*-kifunensine は、代表的な  $\alpha$ -glucosidase 阻害物質 nojirimycin と同様の関係にあることから、その生物活性に興味を抱き合成を検討した。合成ルートを短縮し、先に見いだした環化反応の適用範囲を広げる目的で、水酸基がすべて無保護の oxamide-hemiacetal : 5-deoxy-5-oxamoylamino-D-glucose を鍵中間体を選択した。これを D-glucose から合

成し、 $\text{NH}_3$ との環化反応を試みたが、目的物は得られなかった。この基質の環化反応には、より求核性の強いアミンが必要であると考えて種々検討した結果、2, 4-dimethoxy-benylamineを用いて環化反応を行なった後、2, 4-dimethoxybenzyl 基を酸化的に除去する変法を見いだし、8-*epi*-kifunensine を合成した。

最後に、nectisine, kifunensine および数種の類縁体の生物活性を測定し、化学構造－活性相関について考察した。その結果、免疫調節活性の発現には、nectrisine では、イミノ基、kifunensine では、amide H、水酸基、 $\alpha$ -mannopyranose 型の絶対配置が重要であり、また、 $\alpha$ -mannosidase 阻害活性、Ia 抗原発現増強活性および免疫抑制因子に対する拮抗活性の間に相関関係があることが明かになった。Ia 抗原は糖タンパク質から成り、その生合成、代謝過程に  $\alpha$ -mannosidase が関与することから、本研究から得られた知見は、nectrisine および kifunensine が示す  $\alpha$ -mannosidase 阻害作用が、Ia 抗原発現増強作用を介して両物質の免疫調節作用の発現に重要な役割を果たしていることを示唆する興味深いものであると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

免疫系に作用する薬剤の中でも、免疫機能の異常を是正し正常化させる免疫調節剤は、種々の疾患に対する治療薬として注目されている。

本論文では、新たに糸状菌および放線菌から得られた免疫調節物質 nectrisine および kifunensine について、化学構造の決定、単糖からの実用的合成、さらに類縁体の合成と構造活性相関の解析を行ない、1) 免疫調節活性発現の構造要因、2)  $\alpha$ -mannosidase 阻害活性と Ia 抗原発現増強活性の相関、3) Ia 抗原発現増強活性と免疫抑制因子に対する拮抗活性との相関など、nectrisine および kifunensine の免疫調節作用発現に関わる重要な諸点を明らかにしている。

以上の成果は、博士（薬学）の学位請求論文として、充分、価値あるものと認められる。