

Title	新規アルキル化剤3,4-Epoxy piperidine誘導体の設計、合成とDNA切断活性に関する研究
Author(s)	朴, 勉志
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43362
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	朴 勉 志
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第 16967 号
学位授与年月日	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科応用医療薬科学専攻
学位論文名	新規アルキル化剤3,4-Epoxy piperidine 誘導体の設計、合成と DNA 切断活性に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 今西 武 (副査) 教授 田中 徹明 教授 大森 秀信 教授 小林 資正

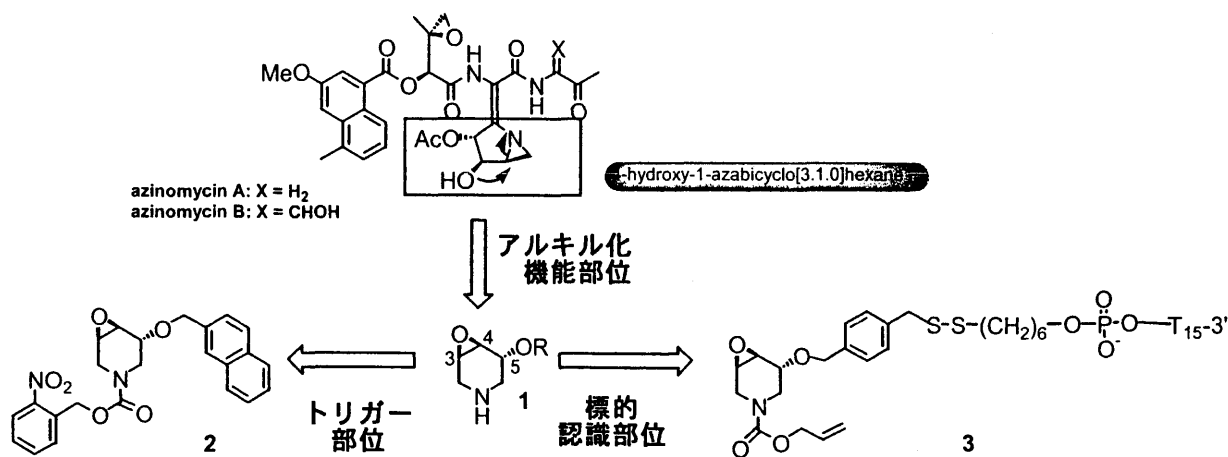
論文内容の要旨

生体成分と結合することにより生物活性を発現する物質は、生体成分と非共有結合による相互作用によりその作用を発現する物質と、共有結合により生体成分と結合しその作用を発現する物質の大きく2種類に分類することができる。前者は可逆的であることから、作用を持続させるためには一定の濃度を保つ必要があるのに対し、後者は一般に不可逆的であるため、一度共有結合で結合してしまえば標的分子は再生すること無く、その作用は持続するという特徴を有している。アルキル化剤は後者の代表的な化合物で、生体内において DNA あるいはタンパク質の求核中心と反応し、これらを修飾することにより様々な生物活性を示すことが知られている。これまでにアルキル化能を有する機能性構造としては、オキシラン環やアジリジン環など等歪みをもつ三員環構造が報告されており、これらは開環を伴って S_N2 的に生体内求核種と反応することが知られている。アルキル化剤の中で aflatoxin B₁のように、生体に対し有毒で発癌性を有する化合物がある。一方、mitomycin Cのように制癌作用を有する化合物も知られており、その生物活性は生体内における標的部位に依存している。しかしそれを予測するのは困難で、アルキル化剤を医薬品として応用するためにはより部位選択的な高機能性アルキル化剤を開発する必要があるものと考えられる。

著者はその方法として、1) アルキル化機能部位に、生体内においては不活性で特定の酵素存在下あるいは光照射等特定の条件下でのみ活性を示す、トリガー構造を結合させる、2) アルキル化機能構造に標的認識構造体を結合させ、より部位選択的に反応を行わせることを考え、分子設計を行った。上記戦略に基づいて高機能性アルキル化剤を開発するにあたり、抗腫瘍性抗生物質 azinomycin の構造中で活性発現に大きく関与している 4-hydroxy-1-azabicyclo [3.1.0] hexane 構造に着目し、その前駆体構造と考えられる 3, 4-epoxy piperidine 類 1 を新たなアルキル化剤として機能評価することとした。

合成した種々の 3, 4-epoxy piperidine 類の DNA 切断活性をプラスミド (pBR322) を用いて DNA 切断活性を調べたところ、切断活性を示すためには、1 の構造中にエポキシド構造とアルコキシ基中に芳香環が存在し、その立体化学が *trans*-配置であることが必須で、窒素原子は無置換のアミノ基であることが重要であることを明らかにした。また、光学異性体間で活性に大きな差は見られないものの、アルコキシ基の置換基の種類によって両光学異性体の活性が逆転することも判明した。

次に著者は、トリガー機能を付与することを考え、3, 4-epoxy piperidine 誘導体 1 の窒素原子にウレタン型保護基を導入した化合物が不活性であることに着目し、アミノ基の保護基として UV 照射によって脱保護できる 2-ニト



ロベンジルオキシカルボニル基を用いることにより、光トリガー機能を持つアルキル化剤が開発できるのではないかと考え、化合物 2 を設計、合成し UV 照射下での DNA 切断活性を検討した。その結果、化合物 2 は UV 照射下においてのみ DNA 切断活性を示し、その活性は照射時間および濃度依存的であることが明らかになった。さらに各種誘導体を用いた実験から化合物 2 による DNA 切断は、予想通り光によって 2-ニトロベンジルオキシカルボニル基が脱保護された化合物 (NH 体) を経由して進行していることが明らかになり、光トリガー機構を有する新規 DNA 切断化合物の開発に成功した。

更に、標的選択性を高めることを目的とした標的認識部位を有する DNA 切断分子として、標的三重鎖 DNA の AT 塩基対に対する三重鎖形成により標的を認識させることを考え、3, 4-epoxypiperidine 1 に認識部位としてオリゴヌクレオチドを結合させ、アミノ基保護基としては他の官能基に影響を与えずに脱保護可能な alloc 基を有する複合体 3 を設計し、その合成に成功した。複合体 3 の標的認識能を評価するため標的三重鎖に対する三重鎖形成能を融解温度 (T_m) 測定により検討した結果、置換基を持たない T₁₅オリゴマーとはほぼ同程度の三重鎖形成能を有しており、3, 4-epoxypiperidine 部分が存在しても安定に三重鎖を形成することを明らかにするとともに、3, 4-epoxypiperidine 構造に標的認識能を付与することに成功した。

複合体 3 は脱保護後、標的 DNA 切断活性を検討したが残念ながら現在の所明確な切断を確認することには至らなかった。しかしながら今後、保護基の種類、リンカーの長さ等を最適化することにより高標的選択的 DNA 切断分子の開発につなげていけるものと考えている。

論文審査の結果の要旨

DNA 二重鎖を特定の位置で任意に切断することができれば、抗癌剤をはじめ様々な医薬品の開発に結びつくのみならず、種々の研究用試薬の開発にもつながる。

朴さんは DNA 鎖とクロスリンクすることで抗癌作用を示す天然化合物 azinomycin の活性部分構造に着目し、低分子量で DNA 切断活性を有する化合物の創製研究を行った。その結果、3, 4-epoxypiperidine 系化合物がプラスミド DNA を切断することを見出し、様々な誘導体を合成し、構造と活性の相関について調べ、興味深い知見を得ることに成功している。この知見を基にすれば優れた機能性を有する DNA 切断分子の創製に結びつくものと期待される。

以上の成果は、博士 (薬学) 学位論文として十分に価値あるものと認められる。