

Title	梯子状ポリエーテルモデル化合物の合成とペプチドとの相互作用評価
Author(s)	鳥飼, 浩平
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47650
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	とり かい こう へい 鳥 飼 浩 平
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学位記番号	第 20872 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 理学研究科化学専攻
学位論文名	梯子状ポリエテルモデル化合物の合成とペプチドとの相互作用評価
論文審査委員	(主査) 教授 村田 道雄 (副査) 教授 水谷 泰久 教授 中谷 和彦 教授 相本 三郎

論文内容の要旨

渦鞭毛藻が生産する梯子状ポリエテル天然物は 5 から 9 員環のエーテル環が *trans-syn-trans* に縮環した共通の特徴を有しており、一見良く似た構造であるにもかかわらず、多岐にわたる強力な生理活性を示す (図 1)¹⁾。しかし、天然から得られるサンプルが極微量であるため活性発現機構や標的タンパク質との分子認識に関する詳細な研究は立ち遅れている。

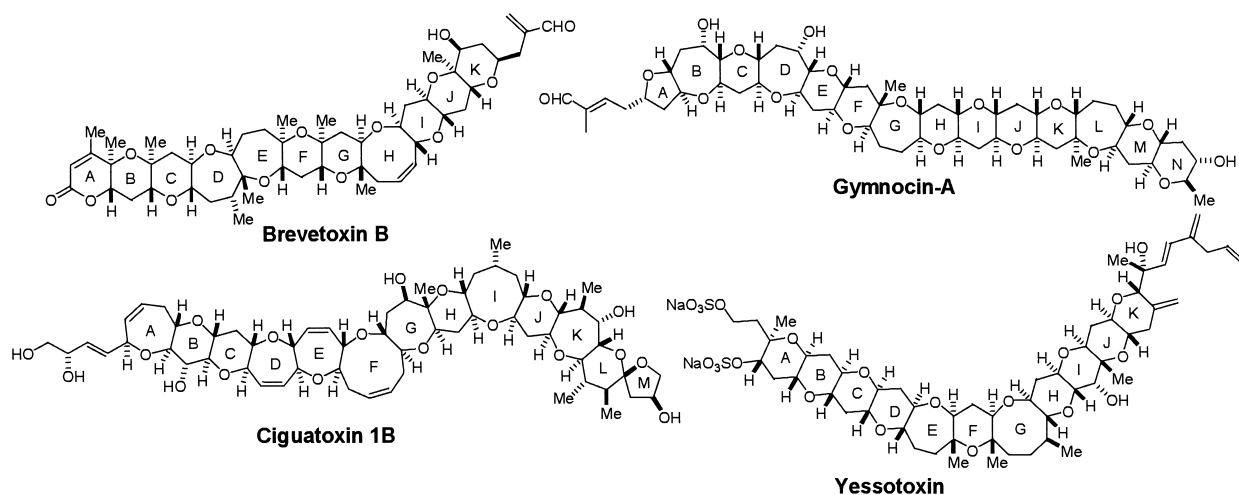


図 1. 梯子状ポリエテル天然物

作用標的分子に関しては、ブレベトキシシン類、シガトキシシン類が電位依存性ナトリウムチャンネルに結合することが知られているのみであり²⁾、他のポリエテルについては殆んど未解明である。現在、梯子状ポリエテルが共通に認識するモチーフとして膜貫通部位に多く存在する α -ヘリックスが考えられており、 α -ヘリックスのピッチがエーテル酸素原子間の距離に近いことから、多点水素結合を介した相互作用モデルが提唱されている (図 2a)³⁾。

そこで本研究では、天然物の特徴を備えつつ、より合成が容易なモデル分子を用いて、膜タンパク質との相互作用に必要な梯子状ポリエテルの構造的要因を解明することを目指した。まず天然物の構造を参考に 6、7 員環エーテ

ルと角間メチル基からなる人工モデル分子（1、2、3）を設計した（図2b）。これらは6/7/6の繰り返し構造から成るため、分子長がタンパク質との相互作用に及ぼす影響を評価する上で有用な分子プローブとなることが期待できる。

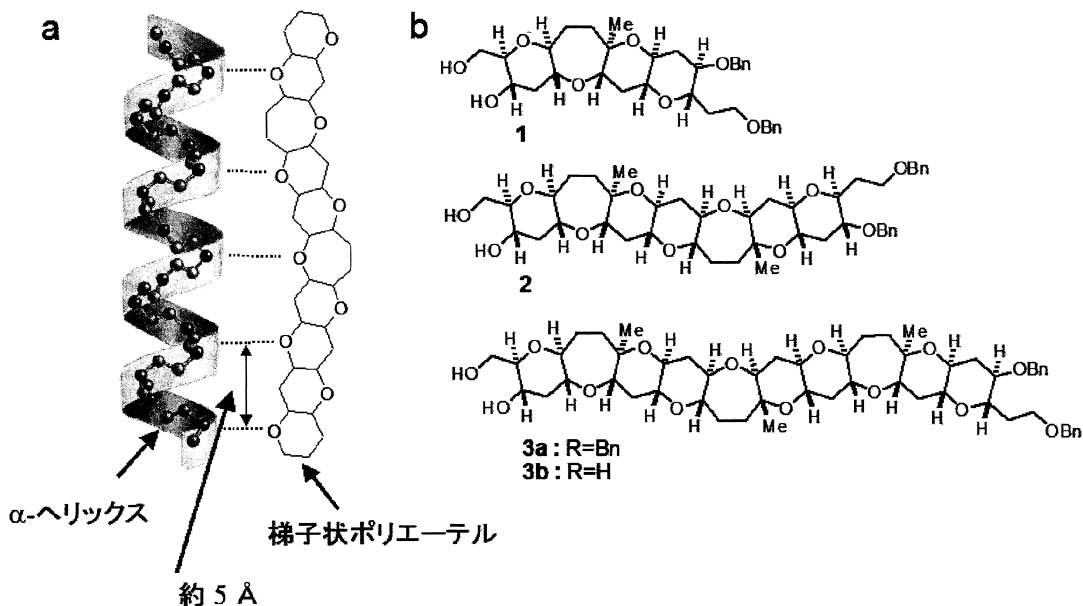
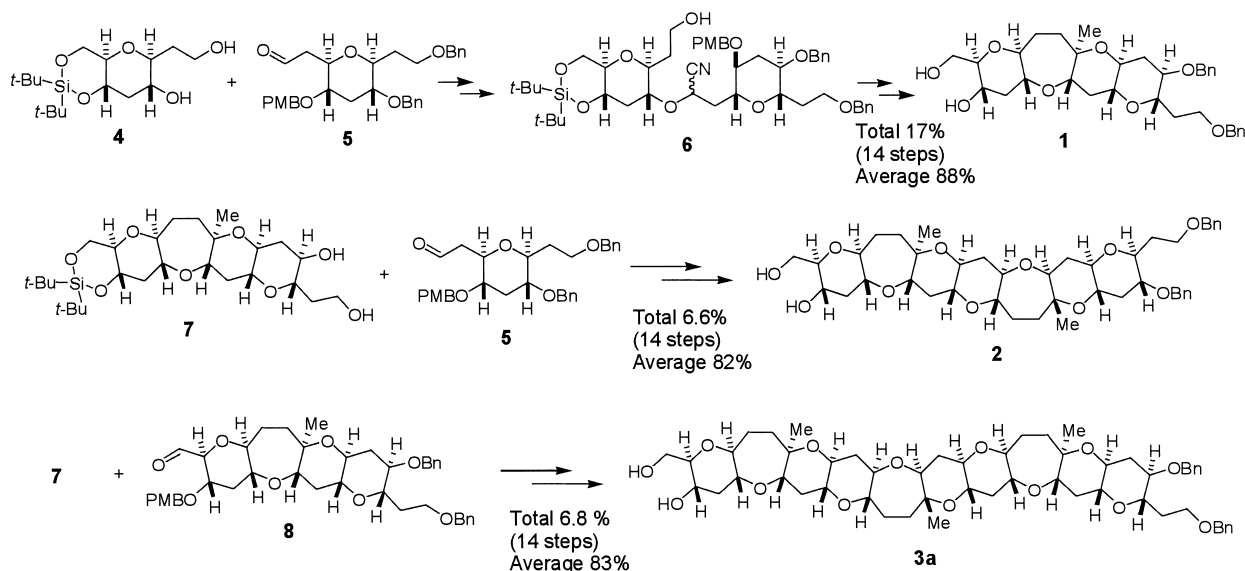


図2.(a)多点水素結合を介した梯子状ポリエーテルと α -ヘリックスの相互作用仮説。(b)四、七、十環性人工梯子状ポリエーテルモデル分子の構造。

本研究の目的を達成するには、膜タンパク質との相互作用評価に十分な量の梯子状ポリエーテルモデル分子を調達する必要がある。そこで当研究室で独自に開発した、 α -シアノエーテルを経由する二環構築型収束的合成法⁴⁾を応用することにした（スキーム1）。



スキーム1. 四環性(1)、七環性(2)、十環性(3a)人工梯子状ポリエーテルの合成

単環性ジオールとアルデヒド4、5をカップリングし、 α -シアノエーテル6を経由して間に二環を構築することで四環性化合物1を、14段階、総収率17%、平均収率88%で得ることに成功した。また同様に四環性ジオール7と単環性アルデヒド5をカップリングすることで七環性化合物2を14段階、総収率6.6%、平均82%の収率で合成することができた。十環性化合物3aの合成においては、比較的大きな四環性フラグメント同士のカップリングを行ったが、この場合でも各反応は問題なく進行し、十環性化合物3aの効率的な合成に成功するとともに（14段階6.8%、

平均収率 83%)、本法の有用性を示すことが出来た。

次に多点水素結合を介して二量体を形成することが知られている膜タンパク質と合成した化合物の相互作用を、二量体の脱会合を指標に評価したところ、四環性化合物 **1** および七環性化合物 **2** は、グリコフォリン-A のホモ二量体を脱会合させ、かつ、その活性は七環性化合物 **2** の方が強いことが明らかになった。さらに最も分子量の長い十環性化合物 **3b** のみがグリコフォリン-A およびインテグリン $\alpha 1\beta 1$ を沈降させる作用を有することも分かった。これらは分子長の長いポリエーテルが短いものに比べ膜タンパク質とより強く相互作用することを直接示したはじめての結果であり、同時に、使用した二つの膜タンパク質は膜貫通領域の α -ヘリックスに存在する、GXXXG モチーフ (グリシンジッパー) を介して二量体を形成することが知られていることから、梯子状ポリエーテルが共通に認識するモチーフはグリシンジッパーであることを示唆していた⁵⁾。今後、今回合成した化合物を用いることで、表面プラズモン共鳴 (SPR) 法や NMR により、GXXXG モチーフと梯子状ポリエーテルの相互作用を、分子レベルで調べる事が可能になると期待される。

【参考文献】

- 1) Yasumoto, T.; Murata, M. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1897. Yasumoto, T. *Chem. Rec.* **2001**, *1*, 228.
- 2) Catterall, W. A.; Risk, M. *Mol. Pharmacol.* **1981**, *19*, 345.; Bidard, J.-N.; Vijverberg, H. P. M.; Frelin, C.; Chungue, E.; Legrand, A.-M.; Bagnis, R.; Lazdunski, M. *J. Biol. Chem.* **1984**, *259*, 8353.
- 3) Oguri, H.; Oomura, A.; Tanabe, S.; Hiramata, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1279; Mori, M.; Oishi, T.; Matsuoka, S.; Matsumori, N.; Murata, M.; Satake, M.; Oshima, Y.; Matsushita, N.; Aimoto, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5099.
- 4) Oishi, T.; Watanabe, K.; Murata, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7315; Watanabe, K.; Suzuki, M.; Murata, M.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3991; Oishi, T.; Suzuki, M.; Watanabe, K.; Murata, M. *Heterocycles* **2006**, *69*, 91.
- 5) Torikai, K.; Yari, H.; Mori, M.; Ujihara, S.; Matsumori, N.; Murata, M.; Oishi, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 6355.

論文審査の結果の要旨

梯子状ポリエーテル化合物は、当初、食中毒の原因物質として発見され、その後、単細胞藻類の代謝産物として分離・同定された生物活性天然有機化合物である。この種の化合物の大部分は強力な毒性を有しており、その発現機構に興味を持たれているが詳細は不明である。鳥飼君は博士後期課程において、天然物を模したモデル化合物をデザインし、その効率的な合成法を開発した。すなわち、天然物に頻出する 6 員環エーテルを主体とし、部分的に 7 員環で置換した化合物群を合成した。天然物の特徴を生かしつつも、四環部分の繰り返し構造を用いることで、物理化学的性質が類似し、分子長の異なる一、四、七、十環性ポリエーテル骨格から構成される化合物群を調製した。

鳥飼君は、これら化合物を用いて膜タンパク質との相互作用を精査した。すなわち、多量体を形成することが知られている膜タンパク質 (グリコフォリンなど) に対する脱会合活性や不溶化能を調べた結果、四環性や七環性骨格に疎水性側鎖を有する化合物に顕著な脱会合活性を認め、さらに、十環性化合物に膜タンパク質を不溶化させる作用を見出した。これら知見は、天然の梯子状ポリエーテル生物毒の強力な生物作用の分子基盤解明の契機になると期待される。以上の研究成果は、天然物の作用機構解明にとどまらず、膜タンパク質の機能研究に有用な分子プローブの開発に道を拓くものであり、学術的な意義も大きいといえる。以上のように、本論文は博士 (理学) の学位論文として十分価値あるものと認める。