

Title	Synthesis and Neuroexcitatory Action of Conformationally Constrained Glutamate Analogues
Author(s)	島本, 啓子
Citation	
Issue Date	
Text Version	ETD
URL	<a href="https://doi.org/10.11501/3086256">https://doi.org/10.11501/3086256</a>
DOI	10.11501/3086256
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

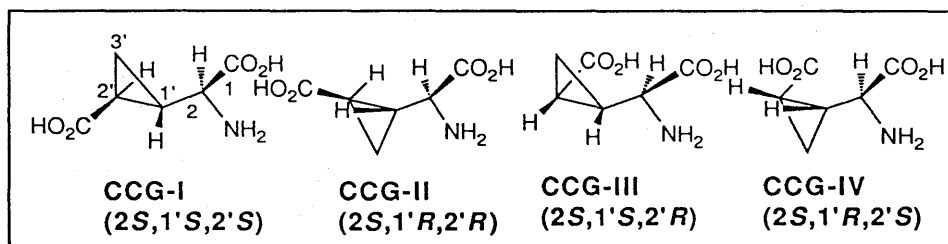
<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	島 本 啓 子
博士の専攻分野 の名称	博 士 (理 学)
学位記番号	第 9 9 1 2 号
学位授与年月日	平成 3 年 10 月 5 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	Synthesis and Neuroexcitatory Action of Conformationally Constrained Glutamate Analogues (立体配座を固定したグルタミン酸類縁体の合成と神経興奮活性)
論文審査委員	(主査) 教授 楠本 正一 (副査) 教授 小田 雅司 教授 植田 育男 助教授 若宮 建昭

### 論 文 内 容 の 要 旨

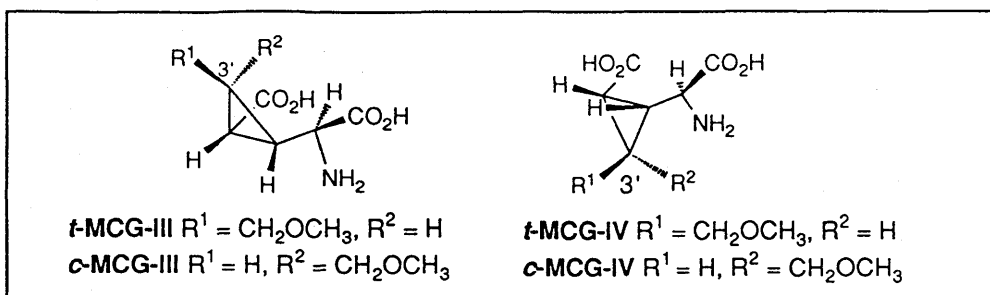
L-グルタミン酸 (L-Glu) は哺乳動物の中樞神経系における神経伝達物質として記憶や学習、運動や反射の機能を司っている。その一方で神経細胞を破壊し脳・神経疾患を引き起こす様な神経興奮毒性も併せもつことから、その分子レベルでの受容機構解明が強く望まれている。これまでにL-Gluの受容体は(1)イオンチャンネル型、(2)代謝調節型に分類されており、前者にはさらに3つのサブタイプが存在することが知られている。しかし、L-Gluの係わる多様な神経生理機能とこれらの受容体の関連はまだわかっていない。著者はL-Gluの立体配座が各受容体に認識されているのではないかと



考え、三員環でL-Gluの立体配座を extended型または folded型に固定した類縁体として4種のL-2-(カルボキシシクロプロピル)グリシン(CCG-I~IV)の設計、合成を行った。

合成原料としてはアミノ酸から容易に調製できる光学活性不飽和とアミノアルコール類を選び、パラジウム触媒を用いて以下のようなカルベン付加反応で三員環を構築することとした。まず、(2S)-2-アミノ-3-ブテノールとジアゾ酢酸エチルによる環化付加を行ない、4種の異性体を一度に効率良く得た。次に各々の異性体を選択的に合成する方法を検討し、E-オレフィンとジアゾメタンの反

応により extended 型異性体 CCG-I, II を得た。また, ジアゾ酢酸アミドの分子内付加反応や不飽和環状化合物とジアゾメタンの反応は folded 型の異性体 CCG-III, IV を立体選択的に与えた。以上の合成法の開発により目的に応じて必要な異性体が得られるようになった。さらに分子内付加反応を利用



して, CCG-III と IV の三員環上に置換基をもつ類縁体 4 種も合わせて合成した。

今回合成した化合物の神経生理活性試験の結果から, L-Glu の extended 型配座が代謝調節型受容体を, folded 型配座がイオンチャンネル型受容体を活性化する重要な因子であることを明らかにできた。また, これらの類縁体は各々が特徴的かつ重要な作用を示すことから, L-Glu の生理機能を解明する上で重要なツールとなることが期待される。

### 論文審査の結果の要旨

脳神経系の機能を科学的に理解しようとする研究は現在多くの方向から活発に行われている。島本君の研究は哺乳動物の中樞神経系において伝達物質として働いている L-グルタミン酸を対象に, 有機合成化学の手法を駆使して新しい構造類縁体を合成し, 神経生理作用の発現における立体配座の重要性をはじめて明確に示したばかりでなく, 今後のグルタミン酸の作用機構の解明に資するものである。

構造の比較的簡単なグルタミン酸分子が多様な神経興奮作用を発現するにはその立体配座が重要な役割を果たしていることがこれまでも示唆されていたが, それを裏付ける根拠はまだ得られていなかった。島本君はグルタミン酸の構造に炭素原子 1 個を導入してシクロプロパン環を形成すれば, folded 型または extended 型に固定されたグルタミン酸構造に相当する 2-(カルボキシシクロプロピル)グリシン (CCG) が得られることを着想し, アリルアミンへのカルベン付加を鍵反応として, 種々の類縁体の合成を達成した。まず, 不飽和アミノアルコールとジアゾ酢酸エステルの反応で 4 種の L-CCG 異性体を一挙に効率的に合成したのに続いて, 反応機構の考察から基質の構造, 保護基の立体的影響などを巧みに利用し, ジアゾメタン, あるいは分子内カルベン付加反応によって CCG の 4 種の立体異性体それぞれを選択的に, かつ純粋に合成する方法を完成した。さらにシクロプロパン環上に置換基を有する CCG 誘導体の合成にも成功した。これらは多官能性シクロプロパン化合物に一般的に応用し得る優れた合成化学上の成果である。

得られた合成化合物を用いた神経生理学的な試験の結果，L-グルタミン酸の extended 型および folded 型配座がそれぞれ代謝調節型およびイオンチャンネル型受容体を活性化することから，立体配座の重要性が明確に示された。また同時に各類縁体が異なった受容体に特異的に作用することもあきらかになり，本研究で合成された化合物が今後の神経生理学研究に重要な手段を提供することが期待されている。

以上のように本論文は博士（理学）論文として十分価値あるものと認める。