

氏名	坂本 純一		
博士の専攻分野の名称	博士（工学）		
学位記号番号	博理工甲第 723 号		
学位授与年月日	平成 21 年 3 月 24 日		
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
学位論文題目	インフルエンザウイルスシアリダーゼ阻害剤を指向した多価型チオシアロシドの合成研究		
論文審査委員	委員長	准教授	松岡 浩司
	委員	教授	円谷 陽一
	委員	教授	照沼 太陽
	委員	准教授	石丸 雄大

論文の内容の要旨

現在、世界的なインフルエンザパンデミックの発生が懸念されており、それが現実のものとなれば、世界中の死者は数十万から数千万にも上ると予測されている。そのような不安が高まる中、現在抗インフルエンザ薬として実際に使用されているタミフルやリレンザに対する耐性ウイルス発生の報告例が増加している。そのため、新たな抗インフルエンザ薬が熱望されており、そのような社会的情勢から、筆者は、糖鎖工学および有機合成化学の手法を用いて、抗インフルエンザ薬としての薬効が期待できる糖鎖クラスターの合成研究に着手した。本論文はその研究の過程で得られた成果をまとめたものである。

本論文は 5 章から構成され、その第 1 章では、序論として、インフルエンザに関する知見を述べ、現在実用化されている抗インフルエンザ薬の問題点を指摘した上で、インフルエンザシアリダーゼをターゲットとした新たな薬剤に関する合成研究に取り組んだ動機と研究目的を記述した。本研究は、ウイルスの増殖に必須なシアリダーゼの酵素活性を阻害する抗インフルエンザ薬の創製を目的とした。酵素による加水分解に耐性のあるシアル酸のチオグリコシドすなわちチオシアロシドを合成した後、糖鎖クラスター効果により阻害活性を高めるために、そのシアロシドをカルボシランデンドリマーに導入することによりクラスター化合物へと誘導するという方針で研究を進めることにした。

第 2 章では、実際の合成研究の内容として、最も単純なチオシアロシドであるシアル酸単糖のチオグリコシドの調製と、それによるデンドリマーライブラリーの構築について記述した。さらに、得られた化合物群のヒトインフルエンザシアリダーゼとの生物学的評価について述べた。その際、著者の研究グループで様々な糖鎖クラスターの構築に用いてきた従来のカルボシランデンドリマーに対して、スパーサーにエーテル結合やアミド結合を導入した上で、その鎖長に変化を与えることにより、デンドリマーライブラリーの拡張を達成した。結果として、シアリダーゼ活性を完全に阻害する化合物が得られ、糖鎖クラスターの有効性が示されたものの、実用化されているザナミビルに比べて低活性であったため、さらに本研究を展開させることにした。なお、本研究で構築した 12 種類からなるカルボシランデンドリマー骨格ライブラリーは、シアル酸だけでなく様々な糖鎖クラスターの構築と、その構造活性相関研究への応用が可能である。

第 3 章では、シアリダーゼ阻害活性の向上を目指して、より複雑なチオシアロシドであるチオシアロオリ

ゴ糖の構築と精製法について記述した。チオシアロシドを精製する手法は、保護シアロシドの構築後、脱保護し、HPLCを用いる精製法が知られていた。本研究ではその代替法として、クロロホルムを移動相に用いたGPCによる精製法を開発した。これにより保護体のまま単離精製し、シアリルグルコース、シアリルセロビオース、シアリルガラクトース、シアリルラクトース、これら4種類の純粋なチオシアロシドを得ることに成功した。この方法により、保護体のままクラスター構築のための次の反応に用いることが可能となった。この精製に関する方法論は、本研究で合成したチオシアロオリゴ糖に限らず、さまざまなチオシアロシドに応用可能であり、チオシアロシドを基盤としたシアリダーゼ阻害剤に関する合成研究の可能性を広げるものとして幅広い研究展開が期待される。

第4章では、第3章において合成を述べたチオシアロオリゴ糖をカルボシラン dendrimer に導入することによるクラスター化合物ライブラリーの構築について記述した。ここでは、4種類のオリゴ糖に対し、それぞれ9種類の dendrimer を用いたクラスター化を達成し、新規な36種類のライブラリーを構築した。これにより、単糖クラスターを構築した方法論がより複雑なチオシアロオリゴ糖にも適用可能であることが実証された。それらの dendrimer 群のヒトインフルエンザシアリダーゼ阻害活性評価は現在検討中であるが、本研究で合成したチオシアロシド単糖モノマーが活性を示さなかったのとは対照的に、モノメリックなチオシアロオリゴ糖はそれ自体がシアリダーゼ阻害活性を持つことが報告されているため、強力な阻害活性が期待できるであろう。

第5章は本論文の全体の総括であり、各章において得られた重要な知見、および結果を簡潔にまとめている。

以上のように、本論文は、インフルエンザウイルスシアリダーゼ阻害剤の開発を目的に、多価型の天然シアル酸を基盤とするユニークな手法を用い、極めて有望な方法論の調査に大きく貢献するものである。今後、この方法論が新規シアリダーゼ阻害剤に関する合成研究へと幅広く展開されることを期待している。

論文の審査結果の要旨

現在、新たなインフルエンザウイルスによる世界的なパンデミックの発生が懸念されている。もし、それが現実のものとなれば、世界中の死者は数十万から数千万にも上ると予測されている。そのような不安が高まる中、現在抗インフルエンザ薬として実際に使用されているタミフルやリレンザに対する耐性ウイルスの発生報告例が増加している。本学位論文では、そのような社会的情勢を踏まえ、新たな抗インフルエンザ薬の合成を目指した。特に、抗インフルエンザ薬としての高い薬効が期待できる糖鎖クラスターに着目し、糖鎖工学および有機合成化学の手法を用いた合成研究により目標の達成を試みている。本学位論文はその研究の過程で得られた成果を5章にまとめたものとなっている。

【第一章】 この章では、序論が述べられている。まず、インフルエンザに関する知見を述べ、現在実用化されている抗インフルエンザ薬の問題点を指摘した上で、インフルエンザシアリダーゼをターゲットとした新たな薬剤に関する合成研究に取り組んだ動機と研究目的が記述されている。この学位論文では、ウイルスの増殖に必須なシアリダーゼの酵素活性を阻害する抗インフルエンザ薬の創製を目的としている。酵素による加水分解に耐性のあるシアル酸のチオグリコシドすなわちチオシアロシドを合成した後、糖鎖クラスター効果による阻害活性の向上を目指し、そのシアロシドをカルボシランデンドリマーに導入することによりクラスター化合物へと誘導するという方針により研究を展開する計画が述べられている。

【第二章】 この章では、最も単純なチオシアロシドであるシアル酸単糖に由来するチオグリコシドの調製と、それによるデンドリマーライブラリーの構築について記述されている。さらに、得られた化合物群のヒトインフルエンザシアリダーゼに対する生物学的評価について検討されている。その際、新規なスペーサーについて検討し、エーテル結合やアミド結合を導入した新規カルボシランデンドリマーの合成を行い、鎖長や結合様式に変化を与えたデンドリマーライブラリーの構築を達成した。それら糖鎖ライブラリーの内からシアリダーゼ活性を完全に阻害する化合物が得られ、糖鎖クラスターの有効性が示された。しかしながら、実用化されているザナミビルに比べて低活性であったため、さらに本研究の展開を図っている。なお、本研究で構築した12種類からなるカルボシランデンドリマー骨格ライブラリーは、シアル酸だけでなく様々な糖鎖クラスターの構築と、その構造活性相関研究への応用が可能であることも見出している。

【第三章】 この章では、シアリダーゼ阻害活性の向上を目指して、より複雑なチオシアロシドであるチオシアロオリゴ糖の構築と精製法について記述されている。チオシアロシドを精製する手法は、保護シアロシドの構築後、脱保護し、HPLCを用いる精製法が知られていた。本研究ではその代替法として、クロロホルムを移動相に用いたGPCによる精製法を開発している。これにより保護体のまま単離精製し、シアリルグルコース、シアリルセロビオース、シアリルガラクトース、シアリルラクトース、これら4種類の純粋なチオシアロシドを得ることに成功している。この手法の確立により、保護体としてクラスター構築のための次の反応に用いることが可能となった。この精製に関する方法論は、本研究で合成したチオシアロオリゴ糖に限らず、さまざまなチオシアロシドに応用可能であり、チオシアロシドを基盤としたシアリダーゼ阻害剤に関する合成研究の可能性を広げるものとして幅広い研究展開が期待される。

【第四章】 この章では、前章において合成を述べたチオシアロオリゴ糖をカルボシランデンドリマーに導入することによるクラスター化合物ライブラリーの構築について記述されている。ここでは、4種類のオリゴ

糖に対し、それぞれ9種類のデンドリマーを用いたクラスター化を達成し、新規な36種類のライブラリーを構築している。これにより、単糖クラスターを構築した方法論がより複雑なチオシアロオリゴ糖にも適用可能であることが実証されている。それらのデンドリマー群のヒトインフルエンザシアリダーゼ阻害活性評価は現在検討中であるが、本研究で合成したチオシアロシド単糖モノマーが活性を示さなかったのとは対照的に、モノメリックなチオシアロオリゴ糖はそれ自体がシアリダーゼ阻害活性を持つことが報告されているため、強力な阻害活性が期待される。

【第五章】 この章では、本論文における全体の総括がなされている。特に、各章において得られた重要な知見および結果を簡潔にまとめている。

以上のように、本学位論文は、インフルエンザウイルスシアリダーゼ阻害剤の開発を目的に、多価型の天然シアル酸を基盤とするユニークな手法を用い、極めて有望な方法論の調査に大きく貢献するものである。今後、新規シアリダーゼ阻害剤に関する合成研究がこの方法論により幅広く展開されることを期待する。