





令和 3 年 2 月 4 日

工学研究科委員長
掛下 知行 殿

審査委員会報告書

審 査 委 員			
(主査) 教授	蔵田 浩之		教授 
教授	木村 恒久		
教授	小松 節子		

学位論文提出者氏名
竹内 祐希

学位論文題目
植物性食品中の糖鎖によるエポキシド不斉アミノ化触媒の開発

学位申請受理年月日
令和 3 年 1 月 27 日(水)

1. 学位論文の内容の要旨
別紙論文要旨のとおり

2. 学位論文審査結果の要旨

医薬品原薬の製造においてはその特性上、高度な規制要件が課せられ、鏡像異性体や元素不純物などにも厳格な基準がある。したがって、医薬品原薬合成には不斉反応が重要な役割を果たしており、そのための触媒には高い立体選択性の発現だけでなく、高い安全性も求められている。本論文は、強力なホスホジエステラーゼ 3 阻害作用を有する医薬品原薬候補化合物 K-134 の重要中間体である (*R,R*)-2-シクロプロピルアミノシクロヘキサノールの不斉合成における触媒として、ソヤファイブ S-DN と呼ばれる大豆由来の食物が有効であることを示したものである。食物が有機反応の不斉触媒として用いられた例はこれまでなく、世界初の結果と言える。

本論文は 5 章から構成されており、第 1 章は序論として、本研究の背景ならびに研究目的について述べている。

第 2 章では、エポキシシクロヘキサノールとシクロプロピルアミンによる不斉アミノ化反応における触媒の開発過程について述べている。研究着手当初は触媒として酵素であるリパーゼを用い、中程度の立体選択性で目的物を得ていたが、詳細な研究を進めることで、リパーゼが真の触媒成分ではないことを突き止めた。市販リパーゼの製造工程の解析から、触媒成分をキナコと推定し、市販の大豆製品のスクリー

ニングを行った。その結果、キナコで不斉アミノ化反応が進行するだけでなく、水溶性大豆多糖類(商品名：ソヤファイブ S-DN)が最も活性が高く、良好な結果で目的物を与えることを見出した。また、ソヤファイブ S-DN の糖鎖部分に触媒活性があることを明らかにし、反応条件の最適化、生成物の精製法の開発、スケールアップ合成の検討を経て、生成物をグラムスケールで、かつ医薬品原薬として使用可能な純度で得ることに成功した。さらに、触媒のソヤファイブ S-DN が特に処理することなく回収・再使用が可能であることから、実用化にも耐えうる合成法であることがわかった。

第3章では、ソヤファイブ S-DN の基質適合性と反応機構の推定について述べている。種々のエポキシドとアミンの反応を調査し、その結果、エポキシドについては環状エポキシドが良好な結果を与え、アミンについてはある程度のかさ高さを有していることが立体選択性の発現に重要であることを明らかにした。この結果を基に立体選択性の発現に関する反応機構の推定を行った。

第4章では大豆成分以外の食物粉末について、エポキシド不斉アミノ化反応を検討した結果について述べている。まず、市販糖鎖をスクリーニングし、ペクチンに触媒能があることを明らかにしたのち、ペクチンを含む33種の食物の触媒活性を調査し、このうち13種の食物に活性が確認された。反応性や立体選択性についてソヤファイブ S-DN を超える数値を示したものはなかったが、アミンの基質適合性について違いが見られた。これはそれぞれが含有する糖鎖の構造に起因するものと考えられ、エポキシドとアミンと植物種の組み合わせの最適化ができれば、高い立体選択性の光学活性アミノアルコールを合成できることを示唆している。

第5章は総括であり、本研究の主要内容をまとめている。

ソヤファイブ S-DN は、食品添加物として主に乳製品の安定化剤として大量に使用されており、その安全性は検証済みである。本研究は、安全性の高い不斉触媒として食物を用いるという新たな可能性の端緒となったと考えている。反応機構についてはまだ推測の域を出ない部分が多いが、糖鎖の三次元構造と基質適合性の相関が明らかになれば、高活性・立体学選択性の糖鎖触媒が開発可能と期待される。

上記の研究内容を審査委員会で慎重に検討した結果、本論文は博士(工学)の論文として学術上、価値あるものと認める。

3. 公聴会の日時

令和3年2月3日(水) 14時00分～15時00分

4. 最終試験結果の要旨

令和3年2月3日の公聴会終了後、論文内容およびそれに関連した事項、公聴会での質疑に対する応答などについて試問を行い、審議の結果、合格と認めた。

5. 審査委員会の所見

審査の結果および最終試験結果等を考慮して、申請者は博士(工学)の学位を授与される資格を有するものと認める。