

薬科学専攻博士課程前期課程入学試験(一次募集)問題

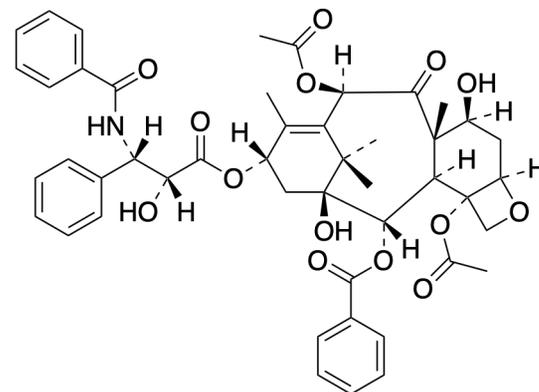
専門科目 天然物化学

問： イチイ科タイヘイヨウイチイ *Taxus brevifolia* の樹皮から単離された抗がん薬パクリタキセル (下図) について、以下の問いに答えなさい。

1. パクリタキセルの作用機序について説明しなさい。

パクリタキセルはタキサン系抗腫瘍薬であり、微小管構成タンパク質であるチューブリンに結合して微小管の重合を促進し、脱重合を阻害することにより微小管を安定化させる。その結果、微小管の動態が障害され、紡錘体の形成および機能が阻害されるため、細胞分裂は進行できず、細胞周期はG2/M期で停止する。

*コンパス天然物化学(南江堂)初版P.103および161を参照。

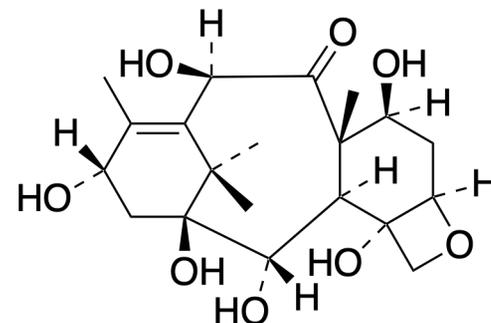


2. パクリタキセルの基本構造(下図)を生合成から分類すると何に属するか。その生合成経路名を答えなさい。また、その生合成単位を下図に示し、生合成経路についても説明しなさい。

生合成経路名： イソプレノイド(テルペノイド)生合成経路

説明：パクリタキセルの基本骨格はイソプレン単位を生合成単位とするジテルペンに分類される。イソプレン単位(IPPおよびDMAPP)が縮合してゲラニルゲラニルニリン酸(GGPP)を形成し、これが環化反応などを経てタキサン骨格を与える。その後、酸化反応や側鎖の導入などの段階的修飾により、最終的にパクリタキセルが生合成される。

*生合成経路(構造式を含む)については、コンパス天然物化学(南江堂)初版P.102を参照。



3. パクリタキセルについて、上記以外に知るところを記しなさい。

パクリタキセルはイチイ属植物から単離された天然物由来の抗がん薬であり、卵巣がん、乳がんなどの治療に用いられている。一方で、天然資源からの供給量には限界があるため、実用化に際しては前駆体を利用した半合成法が開発された。また、類縁体としてドセタキセルなどが知られており、タキサン系抗腫瘍薬として重要な位置を占めている。

*コンパス天然物化学(南江堂)P.161を参照。