

令和 2 年 4 月 30 日現在

機関番号：32723
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2017～2019
課題番号：17K01952
研究課題名(和文)新規抗がん剤創製のためのテルペノイド配糖体の合成およびプローブ調製に関する研究

研究課題名(英文)Synthetic study of terpenoid for anti-cancer drug and its molecular probe

研究代表者
庄司 満 (Shoji, Mitsuru)

横浜薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：30339139
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：糸状菌が生産するコチレニンAは、高い抗がん活性と低い毒性が明らかになり、新薬候補化合物として期待されている。一方で、生産菌が変異し、コチレニンAを生産しなくなったことから、化学合成によるコチレニンAの供給が切望されている。本研究では、コチレニンAの量的供給を可能にするため、コチレニンAの3つの部位に分割し、それぞれの部分を合成し、全合成達成への道を拓いた。

研究成果の学術的意義や社会的意義
新薬候補化合物として期待されている天然物コチレニンAが化学合成で供給できるようになれば、高い活性を持ちながら副作用の少ない新しい抗がん剤を開発することができる。本研究では、コチレニンAの3つの部位に分割し、それぞれを合成し、全合成達成への道を拓いた。コチレニンAを化学合成できるようになれば、量的供給が可能になり、新薬開発が期待される。

研究成果の概要(英文)：Cotylenin A was isolated from unidentified fungus and it is a highly potent anti-cancer drug candidate with low toxicity. The fungus does not produce cotylenin A now and its chemical synthesis is highly desirable. We prepared the three parts of cotylenin A and its supply is now in progress.

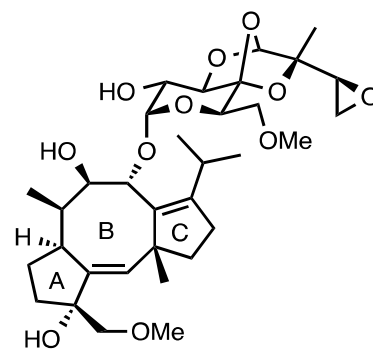
研究分野：天然物合成化学

キーワード：ジテルペン 抗腫瘍活性 全合成

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

コチレニン A(1)は、*Cladosporium* 属の糸状菌から単離、構造決定されたジテルペン配糖体で、ヒト急性白血病細胞 HL-60 に対し分化誘導活性を有する。また、1 とインターフェロン α との併用で、卵巣がん細胞を移植したマウスの 60%以上が完全に治癒したうえ、副作用は観察されなかった。本生物活性は、1 が真核細胞生物に普遍的に存在する 14-3-3 タンパク質およびリン酸化タンパク質と三者会合体を形成し、細胞内シグナル伝達に参与して発現すると考えられている。三者会合体を形成するリン酸化タンパク質は複数存在すると示唆されているものの、それらの多くは未同定である。コチレニン A



コチレニン A(1)

(1) を分子プローブ化し、1 と結合するリン酸化タンパク質を同定できれば、がんのシグナル伝達に關し有用な知見が得られ、新規抗がん剤の標的タンパク質発見につながるかと期待される。さらに、1 の糖部位および母骨格の構造変化により、活性の強度および標的細胞の種類が異なることから、1 の構造活性相関研究の進展による、より強力な活性を有する化合物の創成が期待される。

コチレニン A (1)は、新規抗がん剤リード化合物および生化学研究用ツールとして需要が高まる一方、生産菌の変異により、現在は培養による供給が困難である。そのため、有機合成的手法による供給が切望されているが、高度に歪んだ 5-8-5 員環を有する母骨格および複雑な糖部位は合成の難易度が非常に高い。研究開始当初、1 の母骨格部分の合成が一例報告されているのみであった。

2. 研究の目的

新規抗がん剤リード化合物および生化学研究用ツールとして期待されるコチレニン A(1)は、非常に興味深い生物活性を有するものの、生産菌の変異により培養による供給が非常に困難である。また、化学合成による供給法も確立されていない。1 の化学合成による供給が可能になれば、新規抗がん剤開発のみならず、1 の分子プローブ調製により、がんのシグナル伝達機構解明と新規抗がん剤の標的タンパク質同定に大いに貢献することが期待される。申請者は、これまでさまざまな天然有機化合物の合成で培ってきた技術と経験をもとに、社会的要請度の高いコチレニン A(1)の合成ルートを開発し、生化学研究を進展させようと考えた。

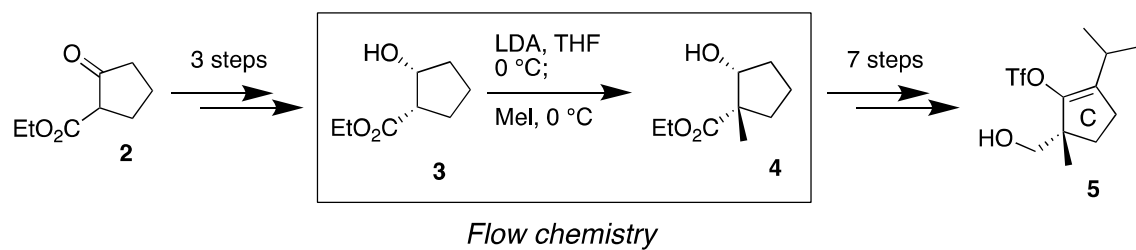
3. 研究の方法

申請者はこれまで、コチレニン A(1)の A 環部セグメントと C 環部セグメントを合成している。本研究では、1 の全合成達成の鍵となる、B 環部の 8 員環骨格構築を検討することとした。すなわち、A 環部セグメントのアルデヒドと C 環部セグメントのエノールトリフラートをクロスカップリングで連結した後、分子内炭素-炭素結合形成反応で B 環部の 8 員環骨格を構築することとした。続いて、別途調製した糖部位をグリコシル化で連結し、コチレニン A(1)の全合成を達成しようとした。さらに、全合成で得た知見を元に、1 の分子プローブを調製する計画を立案した。

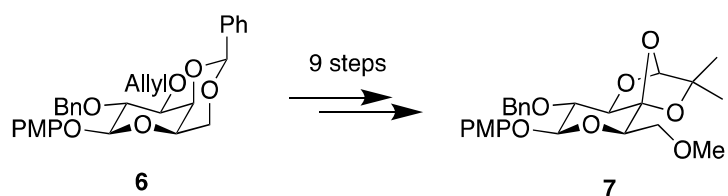
4. 研究成果

本研究では、コチレニン A(1)の量的供給を可能にするため、コチレニン A(1)の 2 つの 5 員環セグメントをそれぞれ構築したのち、これらを連結しながら 8 員環を形成する収束的手法で合成することとした。そのためには、各セグメントを大量合成に適した手法で調製することが必須である。これまで、5 員環を有する C 環部セグメントの合成を達成していたが、小スケールでは立体選択的に進行していたメチル化が、大量合成においてその選択性が低下する問題があった。申請者らは、熱交換効率の高い細いチューブ中で混合するマイクロフロー法を用いるセグメントの効率的合成を検討した(下図 3-4)。その結果、フラスコで反応させる従来法で-40 以下の低温を必要としていた反応を、選択性を損なうことなく 0 で進行させることに成功した。また、合成が困難と考えられる B 環部 8 員環を、A・C 環部の連結と分子内環化で構築するため

のモデル実験を検討し、ABC 環部構築の足掛かりを得た。



さらに、3つの環が縮環した糖部位を、市販のグルコース誘導体から合成することに成功した。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kazuaki Kuwata, Kengo Hanaya, Takeshi Sugai, Mitsuru Shoji	4. 巻 28
2. 論文標題 Chemo-enzymatic Synthesis of (R)-5-Hydroxymethyl-2-isopropyl-5-methylcyclopent-1-en-1-yl Trifluoromethylsulfonate, a Potential Chiral Building Block for Multicyclic Terpenoids	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Tetrahedron: Asymmetry	6. 最初と最後の頁 964-968
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1016/j.tetasy.2017.05.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ban Fujitani, Kengo Hanaya, Shuhei Higashibayashi, Mitsuru Shoji, Takeshi Sugai	4. 巻 73
2. 論文標題 Construction of 2,6,9,11-Tetraoxatricyclo[6.2.1.03,8]undecane Containing 4-Keto-D-glucose Skeleton	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 7217-7222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1016/j.tet.2017.11.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 藤谷万, 花屋賢悟, 東林修平, 庄司満, 須貝威
2. 発表標題 抗腫瘍活性天然物コチレニン A が有する三環性ビス アセタールの構築
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mitsuru Shoji
2. 発表標題 Synthesis of Englerin A via Regio- and Diastereoselective [4 + 3] Cycloaddition
3. 学会等名 International Congress on Pure & Applied Chemistry (ICPAC) 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小林瑛宏, 庄司満
2. 発表標題 イソプロピルシクロペンテン誘導体の効率的合成法の開発
3. 学会等名 第62回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mitsuru Shoji, Shuichi Hagihara, Kengo Hanaya, Takeshi Sugai
2. 発表標題 Synthesis of Anti-cancer Sesquiterpene via Regio- and Diastereoselective [4 + 3] Cycloaddition
3. 学会等名 The European Federation for Medicinal Chemistry International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry (EFMC-ASMC'19) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

横浜薬科大学大学院創薬化学領域・創薬研究センター https://kwanibuchix.wixsite.com/mysite/blank-1

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考