

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：32676

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06990

研究課題名(和文)天然由来ポリエンマクロラクタムを基盤とした「多能性幹分子」の合成と骨格変換の実践

研究課題名(英文) Synthesis and structural diversification of induced pluripotent stem molecules based on polyene macrolactam natural products

研究代表者

叶 直樹 (Kano, Naoki)

星薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：40317293

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：光照射や酸化条件などの異なる外部刺激に応答して、異なる骨格と生物活性を持つ化合物群に変化(分化)する分子(人工多能性幹分子, iPS分子)の創製研究を行った。まず、海洋放線菌由来ポリエンマクロラクタム heronamide Cの反応性を人工多能性幹分子に応用するため、多様な置換様式を持つ heronamide C型マクロラクタム骨格の構築法を開発した。本手法を応用して各種 heronamide C類縁体を合成し、その反応性を調べることで、人工多能性幹分子が持つ、選択的な骨格変化に必要な構造的要因を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義
外的環境に応じて構造や生物活性を変化させる有機小分子の研究は、将来的には患者等の病態・状態に合わせて生物活性や薬理活性を発現するスマートドラッグの開発につながる。本研究はそのような分子の設計と構築を可能とするための第一歩である。また本研究は、アトムエコノミーやステップエコノミーに優れた複雑分子構築法を提案する基礎研究として意義がある。

研究成果の概要(英文)：This study aims to design and synthesize polyene macrolactam-based induced pluripotent synthetic small molecules (iPS molecules) that diversify into polycyclic compounds, each having a different skeleton and biological activity in response to various stimuli, such as light irradiation and oxidative conditions, and so on. To apply the reactivity of marine-derived polyene macrolactam heronamide C to the induced pluripotent small molecules, we firstly developed a modular synthetic strategy for the heronamide C-type polyene macrolactams. Then, various heronamide C derivatives were synthesized by using the developed strategy. Evaluation of their reactivity clarified structural factors needed for selective structural diversification.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ポリエンマクロラクタム 多能性幹分子

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 研究開始当時、二次代謝産物の生合成遺伝子解析技術の進展や微生物培養法の発展に伴い、微生物からポリエンラクタム化合物の発見が相次いでいた(**Figure 1**)。これらの化合物群の特徴は、母骨格となるポリエンマクロラクタムと、これらを前駆体として分子内環化したと考えられる様々な多環式ポリエンラクタム化合物群の存在であった。例えば、海洋放線菌由来の **heronamide** 類では、マクロラクタムである **heronamide C** に加えて、多環式ラクタム **heronamide A** と **B** が単離されていた。

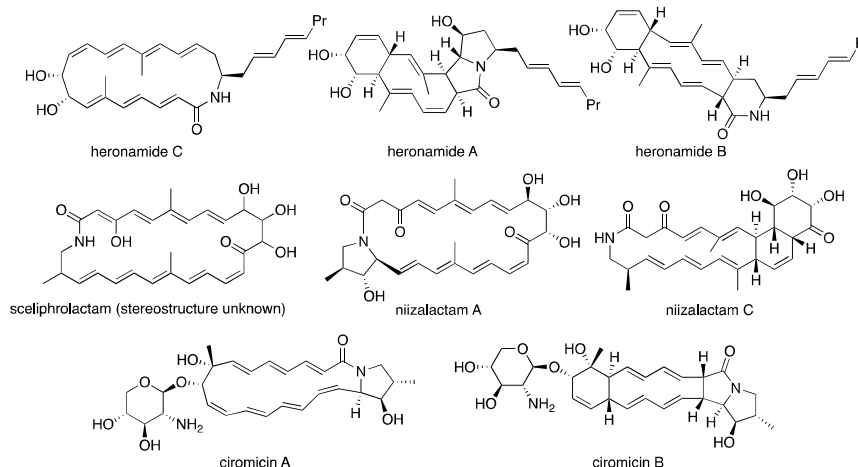


Figure 1. ポリエンマクロラクタム天然物は構造と生物活性のスイッチングを可能とする多能性幹分子である

(2) 我々と他のグループの研究から、**heronamide A** は **heronamide C** を酸素雰囲気下で加温することにより、また **heronamide B** は **heronamide C** の光照射により、共に非酵素的なペリ環状反応を経由して生成することが明らかとなっていた。また、異なる多環式構造を持つ **heronamide** 類も多数単離されており、**heronamide C** 型のポリエンマクロラクタムは 9 種類もの異なる閉環モードにより骨格多様化することが明らかとなっていた。

(3) ポリエンラクタム天然物は、生物活性の面からも注目を集めていた。例えば、**amphotericin B** 耐性カンジダ菌に対する抗真菌活性、抗トリパノソーマ活性、抗腫瘍活性など、顕著な生物活性を有していた。その興味深い例として、放線菌由来の **ciromicin A** とその [6+6] 付加環化体 **ciromicin B** が、ヒト組織内の異なる細胞集団にアポトーシスを誘導することが報告されていた。以上の報告は、ポリエンマクロラクタム化合物群が高度な骨格多様性を生み出す多能性プレート化合物であり、かつ、外部刺激に応答した骨格変換により活性が切り替わるインテリジェント生物活性分子であることを示唆していた。

(4) 再生医療の分野では、異なる外部刺激により多様な細胞に分化する人工多能性幹細胞 (**induced pluripotent stem cells : iPS 細胞**) が注目を集めていた。ポリエンマクロラクタム化合物群は、そのアナロジーから、同様な特性を持つ多能性幹分子 (**pluripotent stem molecules**) と捉えることができる。

2. 研究の目的

(1) 本研究の目的は、ポリエンマクロラクタムの多能性幹分子としての潜在能力を開拓するため、母骨格構造を温和かつ効率よく合成・供給する方法論を進展させ、多様な骨格への変換を実践することである。この際、ポリエン分子特有の不安定性をどのように解決してポリエンマクロラクタム骨格を合成するかと、合成したポリエンマクロラクタム骨格をどのように骨格多様化させるかの二つがポイントとなる。前者は不安定な生物活性ポリエンマクロラクタム天然物の合成研究にて検討可能であり、後者は構造簡略化ポリエンマクロラクタムの骨格多様化を行うことで検討可能である。両者を同時に実行し、結果を互いにフィードバックさせながら進めることで、多能性幹分子としてのポリエンマクロラクタムの化学を開拓できる。

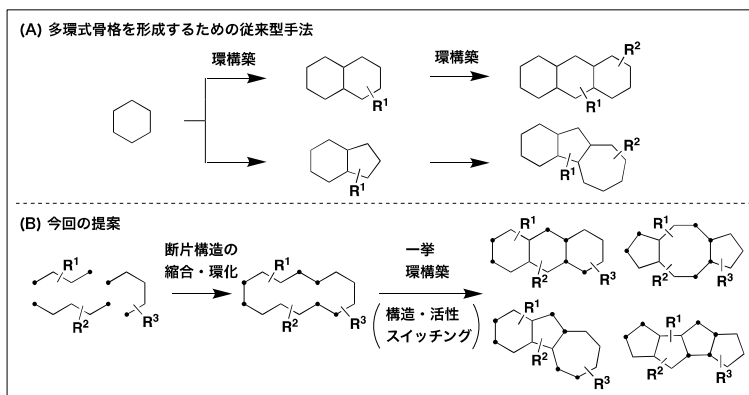


Figure 2. 本研究提案と従来法の比較

(2) 現在の有機合成化学と創薬化学の一つの方向性は、 sp^3 炭素豊富な多環式骨格を如何にして簡単に組み上げ、創薬に利用するかであろう。本研究課題の特徴は、 sp^2 炭素豊富な断片構造を組み合わせて大環状分子を構築した後、一挙骨格多様化と共に sp^2 炭素から sp^3 炭素への変換を図るものであり (Figure 2B)、段階的に環を構築する既存法 (Figure 2A) とは一線を画する。通常の有機試薬と同様に取り扱えるトリエン以内の共役系を持つフラグメントを如何に組み合わせるかが本研究の鍵である。

3. 研究の方法

Heronamide C 型ポリエンマクロラクタム構築の基本戦略として、トリエンより短い共役系を持つ合成フラグメント **A~D** を設計し (Figure 3)、これらをクロスカップリング反応にて連結するモジュラー型合成法を選択した。イリノイ大学 **M. D. Burke** 教授らが発展させた反復型鈴木 宮浦カップリング法をフラグメント連結の主要な方法論として採択し、これらの連結のパターンを種々検討することで、多様な置換様式に対応した **heronamide C** 型ポリエンマクロラクタム構築法を検討した。また、三置換アルケン部分を有するフラグメントの構築法としては、北海道大学の伊藤らが開発したアルキンに対するポリルキュープレーション・プロトン化反応を採用する計画とした。

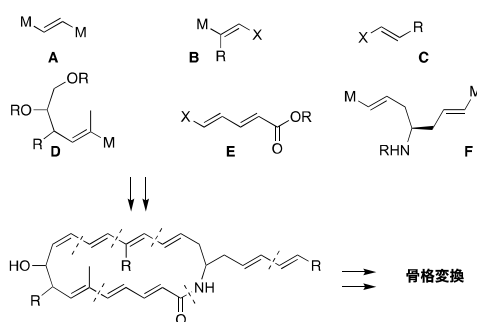


Figure 3. 基本戦略

4. 研究成果

(1) 上記の方法にて合成を検討した結果、**heronamide C** 型ポリエンマクロラクタムの汎用的かつ系統的合成法を確立することができた。その概要を Figure 4 に示す。テトラエンの構築にあたっては、当初、反復型鈴木 宮浦カップリング法のみを検討していたが、トリエン以上の共役系を持つポロン酸 *N*-メチルイミノ二酢酸 (MIDA) エステルの脱保護や続く鈴木 宮浦カップリングは良好な結果を与えなかったため、効率的合成には **Stille** カップリングの利用は必須であった。

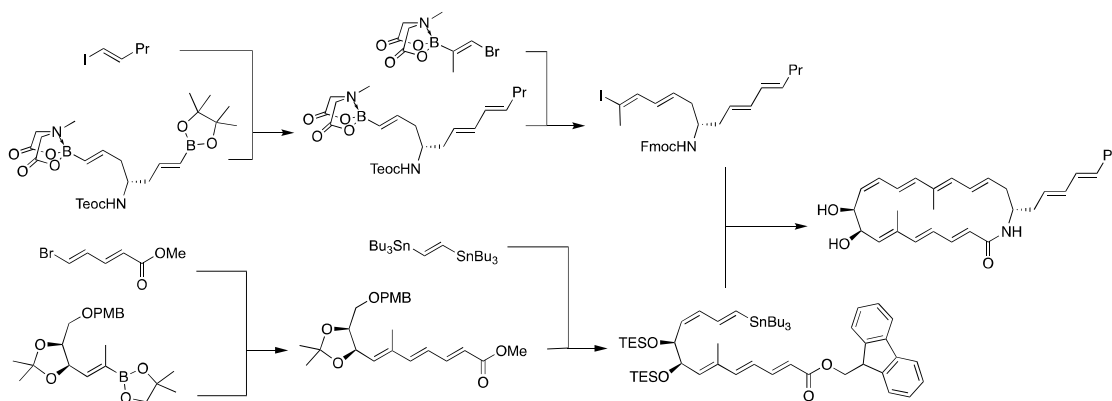


Figure 4. 基本戦略を基にした *ent*-heronamide C の合成

(2) 確立した方法を用いて、上記 **8-deoxyheronamide C** に加え、**heornamide C** 鏡像異性体、**17,18-dihydroheronamide C**、**C19** 位側鎖の短縮化体などの類縁体を合成することができた (Figure 5)。一方、**C29-trifluoroheronamide C** の合成も試みたが、予想に反して、マクロラクタム環の環化時に複雑な混合物を与えたことから、テトラエン部分の電子状態が **heroamide C** 型ポリエンマクロラクタム環の安定性に大きな影響を与えることが分かった。

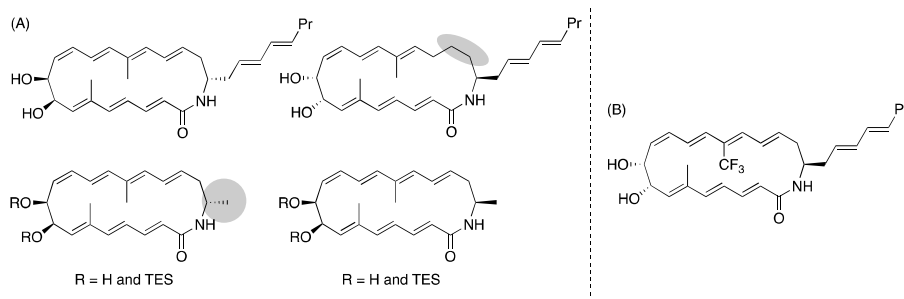


Figure 5. 基本戦略を基に合成した各種 heronamide C 型ポリエンマクロラクタム (A) と、合成できなかったフッ素化類縁体 (B)

(3) C19位側鎖の短縮化体が合成できたことで、¹H-NMRにおけるオレフィン領域のシグナルの過度な重複が解消され、NOESY測定によるマクロラクタム環の立体構造の解析が容易になった。Heronamide C型構造とそのC19-ジアステレオマーを比較すると、分子内に存在する剛直なポリエン鎖の存在から、C19位の立体化学が異なるだけで全体の構造に大きな違いが生じることが明らかとなった (Figure 6)。本結果は計算化学による解析からも支持された。両者を光反応に付したところ、[6+6]付加環化生成物の収率に大きな差が見られたが、その原因は上記立体構造の差にあると結論づけられた。

他に、C8,C9-ジオールの保護状態や、C19位側鎖の存在、C16,C17オレフィンの存在が、多能性幹分子としての反応性や生物活性に大きな影響を与えることも見出した。

以上の結果は、ポリエンマクロラクタム型人工多能性幹分子創製研究の第一歩であり、今後の分子設計の大きな指針となるものである。

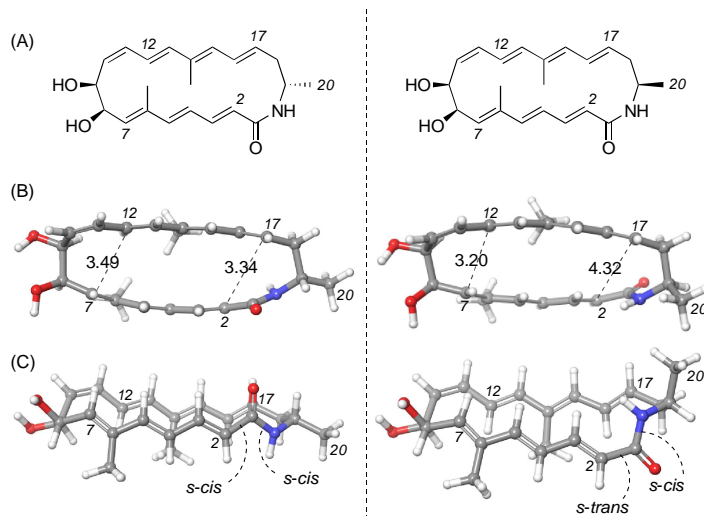


Figure 6. 側鎖短縮型ポリエンマクロラクタムの立体構造

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4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 2件）

1. 著者名 Kano Naoki, Terajima Yuta, Tanaka Suguru, Terashima Ryusei, Nishiyama Hiromichi, Nagasawa Shota, Sasano Yusuke, Iwabuchi Yoshiharu, Nishimura Shinichi, Kakeya Hideaki	4. 巻 86
2. 論文標題 Toward the Creation of Induced Pluripotent Small (iPS) Molecules: Establishment of a Modular Synthetic Strategy for the Heronamide C-type Polyene Macrolactams and Their Conformational and Reactivity Analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 16231 ~ 16248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c01760	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 Kano Naoki, Terashima Ryusei, Nishiyama Hiromichi, Terajima Yuta, Nagasawa Shota, Sasano Yusuke, Iwabuchi Yoshiharu, Saito Hiroaki, Egoshi Syusuke, Dodo Kosuke, Sodeoka Mikiko, Pan Chengqian, Ikeuchi Yoshinobu, Nishimura Shinichi, Kakeya Hideaki	4. 巻 86
2. 論文標題 Design, Synthesis, and Antifungal Activity of 16,17-Dihydroheronamide C and <i>ent</i> -Heronamide C	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 16249 ~ 16258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c01761	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 Kano Naoki, Terajima Yuta, Tanaka Suguru, Terashima Ryusei, Nishiyama Hiromichi, Nagasawa Shota, Sasano Yusuke, Iwabuchi Yoshiharu, Nishimura Shinichi, Kakeya Hideaki	4. 巻 -
2. 論文標題 Toward the Creation of Induced Pluripotent Small (iPS) Molecules: Establishment of a Modular Synthetic Strategy to the Heronamide C-type Polyene Macrolactams and Their Conformational and Reactivity Analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ChemRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26434/chemrxiv-2021-947db	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kano Naoki, Terashima Ryusei, Nishiyama Hiromichi, Terajima Yuta, Nagasawa Shota, Sasano Yusuke, Iwabuchi Yoshiharu, Saito Hiroaki, Egoshi Syusuke, Dodo Kosuke, Sodeoka Mikiko, Pan Chengqian, Ikeuchi Yoshinobu, Nishimura Shinichi, Kakeya Hideaki	4. 巻 -
2. 論文標題 Design, Synthesis and Biological Activity of 16,17-Dihydroheronamide C and ent-Heronamide C	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ChemRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26434/chemrxiv-2021-27816	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Sceliphrolactam 提唱構造の合成研究
2. 発表標題 小山 菜, 眞野昂裕, 長澤翔太, 岩淵好治, 叶 直樹
3. 学会等名 第62回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 作用機作解析を指向した抗真菌性20員環マクロラクタム heronamide C 類縁体の合成
2. 発表標題 西山 大陸, 寺島 隆世, 長澤 翔太, 岩淵 好治, 叶 直樹
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小山 菜, 眞野昂裕, 長澤翔太, 岩淵好治, 叶 直樹
2. 発表標題 放線菌由来ポリエンマクロラクタム sceliphrolactam 推定構造の合成研究 (2)
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤大明, 叶 直樹
2. 発表標題 分子動力学シミュレーションを用いたヘロナミド類の膜内構造と結合特性
3. 学会等名 第35回分子シミュレーション討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 叶 直樹, 寺嶋 優太, 田中 卓, 寺島 隆世, 西山 大陸, 長澤 翔太, 笹野 裕介, 岩淵 好治
2. 発表標題 天然由来ポリエンマクロラクタムを規範とした人工多能性幹分子創製への試み
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究 分 担 者	岩淵 好治 (Iwabuchi Yoshiharu) (20211766)	東北大学・薬学研究科・教授 (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------