

自己評価報告書

平成 23 年 5 月 1 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究 (A)

研究期間：2008~2011

課題番号：20249006

研究課題名 (和文) 化学進化的合成化学による医薬機能分子の汎用性ある効率的創製

研究課題名 (英文) Efficient Creation of Medicinal Functional Molecules with Chemical Evolutionary Synthetic Chemistry

研究代表者

樋口 恒彦 (Tsunehiko Higuchi)

名古屋市立大学 大学院薬学研究科 教授

研究者番号：50173159

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・創薬化学

キーワード：化学平衡、動的コンビケム、ホスト-ゲスト、アルツハイマー病、ペプチド、創薬化学

1. 研究計画の概要

本研究課題では以下に記す「化学進化的合成化学」手法を何種類もの創薬標的に適用し、その汎用性、迅速性を実証することを目的とする。すなわちアミン、アルデヒド-イミン平衡反応などを利用して熱力学的に安定な形としての高親和性分子を選択的に構築する一般性ある応用性の高い方法論、化学平衡により自動的、経時的に望みのゲストに対する良好なホストを合成できるようにする手法である。

研究計画としては、

- (1) 適切な scaffold の設計合成
 - (2) 反応系の基礎検討と条件の最適化
 - (3) マラリア医薬標的ヘミンに対する本手法を用いた検討
 - (4) アルツハイマー標的ペプチドに対する本手法を用いた検討
 - (5) ガン特異的シグナルを標的とした本手法を用いた検討
- を上記の順番で進めることとした。

2. 研究の進捗状況

(1)に関しては、ベンゼントリアルデヒドを基本骨格としたものを3種類合成に成功した。最初に開発したものは、水溶性が低いところがやや問題であったため、メトキシ基を3つ導入したのもも合成したところ、水溶性は約40倍高まり、改良できた。

(2)に関しては、アルデヒドとヒドラゾンの平衡反応において、生成するアシルヒドラゾンが途中で析出しやすいという課題が見いだされた。そのために各種溶媒条件を検討し、

一定比率のジメチルスルホキシドを加えたバッファー系を見いだした。

(3)に関しては、ヘミンを用いた平衡反応を行い、標的分子存在下で増加する生成物を複数得、それらの単離・構造決定を行った。得られた分子とヘミンとの親和性を吸光滴定分析および熱量滴定 (ITC) の両方で求め、比較的親和性の高いものが得られた。さらに、その親和性分子の抗マラリア活性を検定したところ、その一つが $IC_{50} 2 \times 10^{-7} M$ という高活性を示すことも明らかとなった。

(4)に関しては、アミロイドβペプチドの凝集に関与していると考えられている配列3種類について、それを担持したアフィニティゲルを調製し、それらのうち2種類については標的として平衡反応を行った。それにより親和性の高いと考えられる生成物を得た。現在その構造決定と親和性評価を行っている。

(5)については、光線力学的利用を考え、アルデヒドを光増感性のポルフィリン環に導入するものを合成する計画を立て、現在合成途中である。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

- (1), (2)については、ほぼ目標を達成している。
- (3)に関しても、基本的なところとしての高親和性化合物の生成とその抗マラリア活性発現については達成でき、成功したといえる。今後は、さらに高い親和性、高い抗マラリア活性を目指して、より幅広い可変部位分子を用いて検討する。
- (4)に関しては、アフィニティゲルを調製し、可変部位であるヒドラジドを10種類用い、

300種類以上の平衡生成物の中から、親和性物質を得る検討している点は、手法として進展させたが、高親和性物質の分離同定などで、確認に時間がかかっている。

(5) に関しては、**scaffold** としてホルミル基を4つポルフィリン平面の同じ面側に導入したものを合成中で、現在のところ(5)に関しては研究の初期段階に留まっている。

4. 今後の研究の推進方策

抗マラリア活性化合物の結果に関しては、まとまった結果が得られているので現在論文投稿に向けて急いでいる。また水溶性 scaffold を含めた scaffold の合成についても、合成法が確立したので論文投稿準備を進めている。また、アミロイドの凝集に関わる配列との親和性分子調製に関しても、基本的なところに関しては結果がほぼ揃っているため論文化を進めているところである。

抗マラリア活性化合物の検討に関しては、可変部位の構造の多様性を拡大し、さらに高活性の化合物を得ていく予定である。

抗アルツハイマー活性が期待されている化合物の合成に関しては、当研究科に共通機器として導入された LC-NMR-MS-MS を利用して、効率的に得られた化合物の同定を行い、研究の進展を加速させる。また、得られた化合物を用いて、アミロイドβの抑制効果に関して広範にアッセイを本年度行う。研究科内の他研究室との共同研究により研究の進展を見込んでいる。

さらに、ガン細胞に特異的な細胞表面シグナルを標的にする光増感作用を有する分子の合成に関しても、現在重要中間体までは合成できたが、最終的な化合物までの合成を急いでおり、完成し次第、対象ペプチド WT-1 との平衡反応を行う予定である。

現在本研究に従事する学生・研究員を増員して研究の進展を図っていきたい。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計4件)

- ① 串田優, 加藤信樹, 梅澤直樹, 樋口恒彦、化学進化的合成化学：新規スカッフオルドの合成とアミロイドβ親和性分子創製の検討、日本薬学会第131年会、2011年3月29日、静岡県コンベンションアーツセンター (静岡県)
- ② 樋口恒彦【招待講演】、合理的な分子設計

に基づく新しい医薬機能分子の創製、日本化学会 第90春季年会 特別企画講演、2010年3月26日、近畿大学 (大阪府)

- ③ 藪名香宏介, 梅澤直樹, 加藤信樹, 樋口恒彦、化学進化的合成化学による抗マラリア薬を目指した高ヘム親和性化合物の開発、日本薬学会第129年会、2009年3月28日、国立京都国際会館 (京都府)
- ④ 樋口恒彦【招待講演】、官能基集積型機能分子：酵素機構解明から医薬候補分子創製まで、京都大学大学院薬学研究科 大学院講義、2008年10月15日、京都大学 (京都府)