

令和 4 年 5 月 12 日現在

機関番号：32660

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K22725

研究課題名(和文) 非活性部位の改質によるコンフォメーション変化を利用した創薬シーズの探索研究

研究課題名(英文) Investigation of discovery of seed compound utilizing the change of conformation by the modification of inactive structural moiety

研究代表者

村田 貴嗣 (Murata, Takatsugu)

東京理科大学・理学部第一部応用化学学科・助教

研究者番号：80883355

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：薬理活性に直接関わる分子の部分構造を変更せずに、基準構造のうちの薬理活性に関わらない部分を変更した化合物を合成した。これにより大きなコンフォメーション変化が生じ、薬理作用に大きな変化を生むことを期待した。結果として薬理活性は大きく変化し、非活性部位の改質により分子のコンフォメーション変化が生じたことが示唆された。本研究によって、活性発現に関わらない部分の改質によるコンフォメーション変化を利用した創薬方法を提示することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

創薬研究は主に平面性の高い分子構造を持つ化合物を対象に行われてきたが、近年は三次元性に富んだ構造を持つ化合物が着目されるようになってきた。しかしながら、分子構造を変化させることでコンフォメーションの変化、すなわち三次元的構造の変化を生み、その変化を利用する創薬研究はほとんど行われてこなかった。本研究は非活性部位の改質によりコンフォメーション変化が薬理活性に大きな影響を及ぼすことを明らかにしており、創薬研究における学術的意義があると言える。

研究成果の概要(英文)：The modified compound, which was structurally changed from the standard compound without alterations of structural moiety related its bioactivity, was synthesized. It was expected that this alteration affected conformational change and made the bioactivity drastically improving. As a result, the biological activity was significantly changed, and it was indicated that the modification of the structural moiety not related to bioactivity changed the conformation of the structural skeleton.

As above, this research presented the method of drug discovery that utilizes the conformational change caused by alteration of the structural change not related to the bioactivity.

研究分野：有機合成化学

キーワード：M-COPA 創薬研究 コンフォメーション

1. 研究開始当初の背景

医薬品開発分野において、平面性の高い (sp^2 性の高い) 構造を持つ薬理活性化合物の開発は盛んに行われている。平面性の高い化合物は異性体の数が少ないため、構造活性相関研究を指向した合成が行いやすいという利点を持つ反面、その三次元的空間の乏しさゆえに化合物の構造活性相関研究に限界があるという問題点がある。このような背景から、近年ではより三次元的空間に富んだ分子構造を持つ薬理活性化合物の開発が求められている。Lovering らは臨床研究、上市まで進んだ薬理活性化合物の数とそれらの構造の立体的な豊かさについて考察し、どれほど三次元的に富んだ構造を有しているかの指標として「 F_{sp^3} 」(図1) という考え方を提唱している (*J. Med. Chem.*, 2009, 52, 6752-6756.)。Lovering らによる解析では、臨床研究が進み上市に近づいた化合物ほど、三次元的に富んだ構造を有していることがわかっている (図1.)。

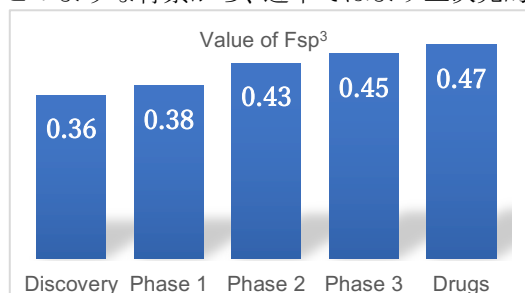


図1. 医薬品開発段階と F_{sp^3} との関係

このような背景から、三次元的空間に富んだ分子のコンフォメーションに大きく影響を及ぼしている不斉中心の絶対立体配置の変更や、配座支配性の高い部分構造の省略により、標的タンパク質とより強固に相互作用する分子配座に固定化することが可能かどうかという問いが考えられた。

2. 研究の目的

一般に構造活性相関研究や創薬シーズの探索を行う場合、構造変換が容易な部分を選択する。構造変換が容易な部分は平面性の高い構造であることが多いため、立体的に富んだ部分構造を変化させて創薬シーズの探索を行うことは難しい。これは sp^3 性の炭素を立体選択的に構築することの難しさに由来する。本研究は、相互作用部位を標的タンパク質に適した構造に直接的に変化させる既存の研究とは異なり、相互作用部位とは直接関わらない部位に存在する不斉中心の立体化学の変更やコンフォメーションに大きく影響する官能基の変更により、分子全体のコンフォメーションを変化させて薬理作用の変化を生むことを目的とする。

3. 研究の方法

本研究を遂行する際の基点化合物には M-COPA (図2.) を選択した。

M-COPA は

(あ) ゴルジ体機能阻害を標的とした上市薬が存在しないこと

(い) sp^3 性の不斉炭素を7つ持つ母核で構成されること

を理由に選択した。

M-COPA は ICAM-1 発現抑制作用、血管新生阻害能、抗腫瘍活性などの薬理活性を有することが知られている。中でも、ゴルジ体の機能を阻害し散在化させる活性は、プレフェルジン A やゴルジサイド A などの数例を除き報告されておらず、上市された化合物は存在しない。

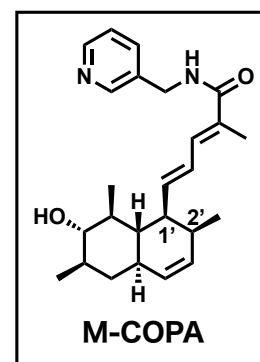
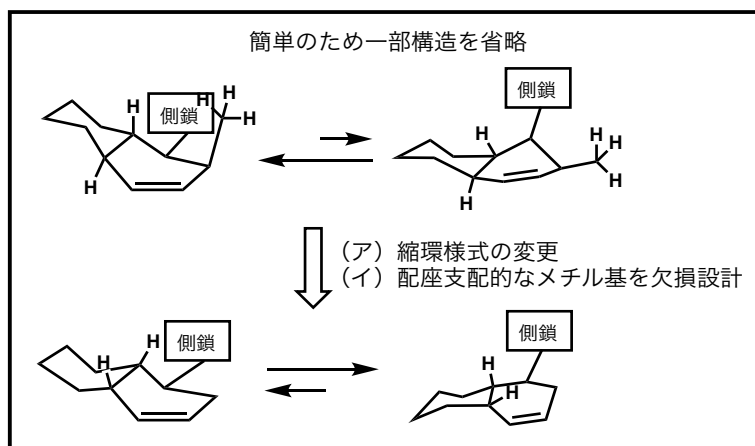


図2. M-COPA

M-COPA は、計算化学によって側鎖部のアミド構造が標的タンパク質と相互作用していることが示唆されている (*J. Biol. Chem.*, 2012, 287, 3885-3897.)。そこで申請者は、相互作用部位に近接しない (1) 母核に含まれる縮環様式を変更することや、(2) コンフォメーションに大きな影響を及ぼしている側鎖近傍の 2' 位のメチル基を欠損させることによって、母核に対する側鎖部の角度が大きく変化し

たコンフォメーションが再安定となるように設計すれば、より高い薬理活性を示すのではないかと考えた。すなわち、新規に考案した化合物の構造薬理活性相関研究を行うことで相互作用部位と直接的に関わらない部位の改質によるコンフォメーション変化が創薬シーズに繋がるかどうか確かめることとした。

4. 研究成果

メチル基を欠損させた化合物を設計し、その母核を合成した。この際に欠損させていない母核化合物と欠損させた母核化合物の¹H NMR スペクトルを比較したところ、大きな差異は見られなかった。母核以降の合成を進め、最終化合物へとそれぞれ導いた。このときにも M-COPA と欠損型 M-COPA の¹H NMR スペクトルを比較したが、大きな差異は見られなかった。その後、M-COPA と非活性部位を欠損させた化合物の薬理活性評価を実施したところ、欠損させた化合物は M-COPA と比べて低い増殖阻害活性を示すことが明らかとなった。そこで DFT 計算によってそれらの分子配座を解析したところ、欠損型化合物は M-COPA の母核安定配座と大きく異なる安定配座を有することが判明した。このことから、非活性部位を改質させることで安定分子配座が大きく変化し、これにより薬理活性にも顕著な変化がもたらされたと考えた。

これらの結果からさらに DFT 計算による解析を進め、Cis 縮環型メチル基欠損 M-COPA を新たな改質型化合物として設計し、鍵反応である Diels-Alder 反応成績体の副生物より合成した。合成した Cis 縮環型メチル基欠損 M-COPA の薬理評価を実施したところ、M-COPA が効果を示すが細胞の一部に対して顕著な増殖阻害活性を示すことが明らかとなった。以上の結果を踏まえると、非活性部位を改質させることで生じた母骨格のコンフォメーションの変化が元の化合物と大きく異なる薬理作用を持つ化合物の創出に繋がったと言える。これにより、非活性部位の改質によるコンフォメーション変化を利用した創薬シーズの探索方法の新たな手法を提示することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 村田貴嗣・平賀大輝・森貴大・窪田浩和・筒井久澄・吉田拓実・鈴木悠己・夏川費用・平石真太郎・殿井貴之・椎名勇
2. 発表標題 2'-デメチルコプロフィリンの全合成
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会（2021）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村田貴嗣・筒井久澄・窪田浩和・平石真太郎・白倉大輝・森貴大・平賀大貴・加藤早喜・下仲基之・殿井貴之・椎名勇
2. 発表標題 コプロフィリン縮環部異性体の全合成
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会（2022）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村田貴嗣・筒井久澄・窪田浩和・鈴木悠己・夏川飛陽・渡部史也・夏目美祐希・下仲基之・殿井貴之・椎名勇
2. 発表標題 7'-ヒドロキシ-2-メチル-タンザワ酸Bアミドエナンチオマーの全合成
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会（2022）
4. 発表年 2022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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------