

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22390021

研究課題名(和文) 抗悪性腫瘍薬の合成化学的創製研究

研究課題名(英文) Synthetic study of novel antitumor agents

研究代表者

田中 徹明(Tanaka, Tetsuaki)

大阪大学・薬学研究科(研究院)・名誉教授

研究者番号：40116059

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,900,000円、(間接経費) 3,570,000円

研究成果の概要(和文)：パンレイシ科アセトゲニン類は1から3個のテトラヒドロフラン環と、 α -不飽和- γ -ラクトン環が長い脂肪鎖で連結された特異な構造を持つポリケチドであり、ミトコンドリアの複合体Iを阻害することにより抗腫瘍活性を示すことが知られている。研究代表者らは、アセトゲニン類と呼吸鎖阻害系殺虫剤の構造的及び生物学的な類似性に着目し、それらのハイブリッド分子を合成したところ、チオフェン誘導体が強いヒトがん細胞増殖抑制活性を示すことを見出した。また、ラクトン環上C35位メチル基にフッ素原子を導入した誘導体も合成した結果、導入する個数によりその活性が顕著に変化することを見出した。

研究成果の概要(英文)：Annonaceous acetogenins are polyketides featuring one to three tetrahydrofuran ring(s) connected an α , β -unsaturated- γ -lactone ring via a long hydrocarbon chain. They exhibit an antitumor activity, owing to the inhibition of mitochondrial NADH ubiquinone oxidoreductase (complex I). We were interested in structural and biological similarities between acetogenins and pesticides targeting complex I, and designed hybrid molecules of them. Now, we revealed that the thiophen analogue showed potent inhibitory activities against human cancer cell lines.

The convergent synthesis of three C35-fluorinated analogues of solamin, a mono-THF acetogenin, has also been achieved. As a result, it was revealed that the number of fluorine atoms on the γ -lactone moiety affects the growth inhibitory activity against human cancer cell lines, indicating that the γ -lactone moiety in acetogenins may play an important role in the interaction between acetogenins and the target molecules.

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：抗がん剤 有機合成化学 生物活性物質 構造活性相関

1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍すなわちがんの治療法の開発研究は、実におびただしい数の研究者が長期間にわたり様々な角度から取り組んでいるが、依然、がん死が死亡原因のトップになっていることから明らかなように、その克服は困難を極めてるのが現状である。外科的治療や放射線治療と並ぶ化学療法、すなわち抗がん剤を用いる治療は、古くから主要な治療法のひとつであり、現在も不可欠な方法であることは間違いないが、決定的なものでないことは耐性がんの出現や重篤な副作用の発生、未だ有効な薬物が見出されていないがんがあることから明らかである。従って、新しい抗がん活性物質を見つけること、特により有効な新しい作用機序を有する抗がん剤を開発し続けることは我々研究者に課せられた義務であるといえる。

2. 研究の目的

本研究では、バンレイシ科アセトゲニン類をシード化合物として、その誘導体を合成することにより、新規な抗がんリード化合物を創出することを目的としている。

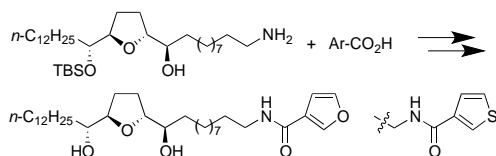
3. 研究の方法

研究代表者は、これまでに種々の生物活性天然物の有機合成化学的手法による全合成に成功してきた。本研究課題では、これらの知見を生かし、設計した各種誘導体を有機合成化学的手法により合成する。合成した誘導体は、研究分担者による生物活性試験に付し、評価を行う。

4. 研究成果

(1) 様々な複素環を有するアセトゲニン誘導体の合成と生物活性の評価

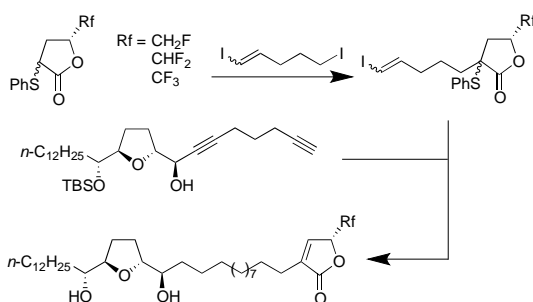
これまでの検討の結果、アセトゲニンのラクトン環を呼吸鎖阻害系殺虫剤由来のピラゾール環に置換した誘導体は、強力なヒトがん細胞増殖抑制活性を示すことが明らかになっている。そこで、本研究の更なる展開として、含窒素複素環に限定せず種々の複素環を有する誘導体を合成し、その生物活性を評価した。その結果、フラン環を導入した誘導体は、ピラゾール環を導入したものには若干劣るものの、天然物よりは強い活性を有することが明らかになった。また、チオフェン環を導入した誘導体は、ピラゾール環を導入した誘導体に匹敵する強いヒトがん細胞増殖抑制活性を示すことが明らかになった。



(2) ラクトン環上メチル基を改変した誘導

体の合成

容易に入手可能な含フッ素ビルディングブロックを出発原料として、メチル基にフッ素原子を導入した3種のフッ素化ラクトン環フラグメントを合成した。それらと、既に確立した方法により合成したテトラヒドロフラン環フラグメントとを、菌頭反応により連結後、多重結合の還元と、不飽和部位の構築、保護基の脱保護により、3種の C35-フッ素化アセトゲニン誘導体 (C35-fluorosolamin, C35-difluorosolamin, C35-trifluorosolamin) の合成に成功した。また、C35 位メチル基の立体化学が生物活性に及ぼす影響を調査することを目的に、2種の C34 位エピマー (C34-*epi*-solamin, C34-*epi*-C35-trifluorosolamin) も同様の合成経路により合成した。



(3) ラクトン環上メチル基に関する構造活性相関研究

合成した5種の誘導体のミトコンドリア複合体 I 阻害活性の評価を行った。その結果、フッ素原子1個の導入は酵素活性の向上をもたらしたが、2個及び3個の導入は、大幅な活性低下を引き起こすことが明らかになった。また、C34 位メチル基の立体反転は、顕著な活性低下をもたらすことも明らかになった。また、ヒトがん細胞に対する増殖抑制活性についての評価を行った結果、酵素阻害活性の結果と同じ構造活性相関を得た。これらの結果から、今回合成した新規な C35 フッ素化アセトゲニン誘導体は、天然のアセトゲニン類と同じくミトコンドリア複合体 I を阻害することにより、ヒトのがん細胞の増殖を抑制しているものと考えられる。また、ラクトン環部分の微細な構造変化により、生物活性の顕著な変化が認められたことから、今回の結果は、アセトゲニン類はラクトン環部分で標的タンパク質と相互作用するという従来の仮説を強く支持するものであると言える。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 8 件)

- (1) Naoto Kojima, Tetsuya Fushimi, Takahiro Tatsukawa, Takehiko Yoshimitsu, Tetsuaki Tanaka, Takao Yamori, Shingo Dan, Hiroki

- Iwasaki, Masayuki Yamashita, Structure–Activity Relationships of Hybrid Annonaceous Acetogenins: Powerful Growth Inhibitory Effects of Their Connecting Groups between Heterocycle and Hydrophobic Carbon Chain Bearing THF Ring on Human Cancer Cell Lines, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **63**, 833-839, 2013, 査読有り.
DOI: 10.1016/j.ejmech.2013.03.009
- (2) Minoru Ozeki, Megumi Satake, Toshinori Toizume, Shintaro Fukutome, Kenji Arimitsu, Shinzo Hosoi, Tetsuya Kajimoto, Hiroki Iwasaki, Naoto Kojima, Manabu Node, Masayuki Yamashita, First asymmetric total synthesis of (+)-taiwaniaquinol D and (-)-taiwaniaquinone D by using intramolecular Heck reaction, *Tetrahedron*, **69**, 3841-3846, 2013, 査読有り.
DOI: 10.1016/j.tet.2013.03.051
- (3) Naoto Kojima, Masato Abe, Yuki Suga, Kazufumi Ohtsuki, Tetsuaki Tanaka, Hiroki Iwasaki, Masayuki Yamashita, Hideto Miyoshi, Critical role of a methyl group on the γ -lactone ring of annonaceous acetogenins in the potent inhibition of mitochondrial complex I, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **23**, 1217-1219, 2013, 査読有り.
DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.01.018
- (4) Takuya Miura, Navnath Dnyanoba Yadav, Hiroki Iwasaki, Minoru Ozeki, Naoto Kojima, Masayuki Yamashita, Novel skeleton transformation reaction of γ -pyrone derivatives to spirobicyclo[3.1.0]hexane derivatives using dimethylsulfoxonium methylide, *Organic Letters*, **14**, 6048-6051, 2012, 査読有り.
DOI: 10.1021/ol302942m
- (5) Hiroaki Ohno, Mutsumi Iuchi, Naoto Kojima, Takehiko Yoshimitsu, Nobutaka Fujii, Tetsuaki Tanaka, Double C-H functionalization in sequential order: direct synthesis of polycyclic compounds by a palladium-catalyzed C-H alkenylation-arylation cascade, *Chemistry - A European Journal*, **18**, 5352-5360, 2012, 査読有り.
DOI: 10.1002/chem.201103819
- (6) Naoto Kojima, Yuki Suga, Hiromi Hayashi, Takao Yamori, Takehiko Yoshimitsu, Tetsuaki Tanaka, Design and synthesis of C35-fluorinated solamins and their growth inhibitory activities against human cancer cell lines, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **21**, 5745-5749, 2011, 査読有り.
DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.08.011
- (7) Naoto Kojima, Shogo Nishijima, Kaoru Tsuge, Tetsuaki Tanaka, Asymmetric alkynylation of aldehydes with propiolates without high reagent loading and any additives, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **9**, 4425-4428, 2011, 査読有り.
DOI: 10.1039/C1OB05489A
- (8) Naoto Kojima, Takekuni Morioka, Daisuke Urabe, Masahiro Yano, Yuki Suga, Naoyoshi Maezaki, Ayako Ohashi-Kobayashi, Yasuyuki Fujimoto, Masatomo Maeda, Takao Yamori, Takehiko Yoshimitsu, Tetsuaki Tanaka, Convergent synthesis of fluorescence-labeled probes of Annonaceous acetogenins and visualization of their cell distribution, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **18**, 8630-8641, 2010, 査読有り.
DOI: 10.1016/j.bmc.2010.10.004
- 〔学会発表〕(計 31件)
- (1) 小島直人, 伏見哲也, 立川貴啓, 戸田雄也, 大槻一文, 好光健彦, 田中徹明, 岡村睦美, 矢守隆夫, 岩崎宏樹, 山下正行, チオフェン環を導入したアセトゲニン類アナログの合成と抗腫瘍活性評価, 日本薬学会第133年会, 2013年3月28日, パシフィコ横浜 (神奈川県).
- (2) 嘉納将文, 小島直人, 須賀友規, 大槻一文, 田中徹明, 安部真人, 三芳秀人, 岩崎宏樹, 山下正行, C35-フッ素化 solamin の合成とミトコンドリア複合体I阻害活性, 日本薬学会第133年会, 2013年3月28日, パシフィコ横浜 (神奈川県).
- (3) 小島直人, パンレイシ科アセトゲニン類をモチーフとする新規抗がんリード化合物の創製研究, 生物分子システムに基づく創薬科学フロンティア研究 成果発表会, 2012年12月17日, 京都薬科大学 (京都).
- (4) 大槻一文, 小島直人, 伏見哲也, 立川貴啓, 戸田雄也, 好光健彦, 田中徹明, 岡村睦美, 矢守隆夫, 岩崎宏樹, 山下正行, チオフェン環を導入したアセトゲニン類アナログの合成と抗腫瘍活性評価, 第32回有機合成若手セミナー, 2012年11月22日, 神戸薬科大学 (兵庫).
- (5) 小島直人, 大槻一文, 伏見哲也, 立川貴啓, 戸田雄也, 好光健彦, 田中徹明, 岡村睦美, 矢守隆夫, 岩崎宏樹, 山下正行, ハイブリッド型アセトゲニン類の合成と抗腫瘍活性評価, 第19回天然薬物の開発と応用シンポジウム, 2012年11月2日, 大阪大学 (大阪).
- (6) 小島直人, 大槻一文, 伏見哲也, 立川貴啓, 戸田雄也, 好光健彦, 田中徹明, 岡村睦美, 矢守隆夫, 岩崎宏樹, 山下正行, ハイブリッド型アセトゲニン類の複素環部位の変換と

- 抗腫瘍活性評価, 第62回日本薬学会近畿支部大会, 2012年10月20日, 武庫川女子大学 (兵庫).
- (7) 小島直人 (招待講演), バンレイシ科アセトゲニ類の誘導体化によるバンレイシ科アセトゲニ類の誘導体化による新規抗がん剤の創製研究, 立命館大学 創薬基盤化学研究若手セミナー 特別講演会, 2012年10月10日, 立命館大学 (滋賀).
- (8) 赤塚明宣, 岡村睦美, 小島直人, 矢守隆夫, バンレイシ科アセトゲニン誘導体NK-0045の抗腫瘍活性と作用機序, 第71回日本癌学会, 2012年9月, ロイトン札幌 (北海道).
- (9) 小島直人, 岡村睦美, 矢守隆夫, 複素環置換バンレイシ科アセトゲニン類の合成と生物活性, 第71回日本癌学会, 2012年9月19日, ロイトン札幌 (北海道).
- (10) 小島直人, 大槻一文, 岡村睦美, 矢守隆夫, ハイブリッド型アセトゲニン類の合成と抗腫瘍活性評価, 第16回日本がん分子標的治療学会, 2012年6月28日, 西日本総合展示場 (福岡).
- (11) 小島直人, 西島尚吾, 柘植 薫, 田中徹明, 光学活性2 - オキサゾリジノン誘導体のワンポット合成法, 日本薬学会第132年会, 2012年3月30日, 北海道大学 (北海道).
- (12) 小島直人, 含フッ素アセトゲニンアナログの合成と生物活性, 第2回Cancer Cell Informaticsによる創薬研究会, 2012年2月9日, 東京理科大学 (東京).
- (13) Naoto Kojima, Tetsuya Fushimi, Takahiro Tatsukawa, Takao Yamori, Tetsuaki Tanaka, Design, Synthesis and Biological Evaluation of Heterocyclic Analogues of Antitumor Annonaceous Acetogenins, 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium, 2011年11月30日, 京王プラザホテル (東京).
- (14) 須賀友規, 小島直人, 森岡建州, 矢野昌弘, 浦辺大輔, 前崎直容, 大橋綾子, 藤本康之, 前田正知, 矢守隆夫, 田中徹明, 蛍光標識化アセトゲニン類の収束的合成法の開発とその細胞内動態, 第31回有機合成若手セミナー, 2011年11月16日, 京都大学 (京都).
- (15) 小島直人, 西島尚吾, 柘植 薫, 田中徹明, プロピオレートを求核剤とするアルデヒドの不斉アルキニル化反応, 第37回反応と合成の進歩シンポジウム, 2011年11月7日, あわぎんホール (徳島).
- (16) 小島直人, 須賀友規, 森岡建州, 矢野昌弘, 浦辺大輔, 前崎直容, 大橋綾子, 藤本康之, 前田正知, 矢守隆夫, 田中徹明, 蛍光標識化アセトゲニン類の収束的合成法の開発とその細胞内動態, 第61回日本薬学会近畿支部大会, 2011年10月22日, 神戸学院大学 (兵庫).
- (17) 小島直人, 須賀友規, 林 宏美, 鈴木 哲, 矢守隆夫, 前崎直容, 田中徹明, C-35フッ素化アセトゲニン類の合成とがん細胞に対する増殖抑制活性評価, 第41回複素環化学討論会 2011年10月20日, 熊本市民会館 (熊本).
- (18) 小島直人, 森岡建州, 矢野昌弘, 須賀友規, 前崎直容, 大橋綾子, 藤本康之, 前田正知, 田中徹明, 蛍光標識化アセトゲニン類の収束的合成法の開発とその細胞内動態, 第41回複素環化学討論会, 2011年10月20日, 熊本市民会館 (熊本).
- (19) 小島直人, 矢守隆夫, 抗腫瘍活性アセトゲニンの含フッ素アナログの合成と活性評価, 第70回日本癌学会学術総会, 2011年10月4日, 名古屋国際会議場 (愛知).
- (20) 小島直人, 矢守隆夫, 蛍光標識化アセトゲニン類の収束的合成法の開発とその細胞内動態, 第15回日本がん分子標的治療研究学会学術集会, 2011年6月23日, ホテル日航東京 (東京).
- (21) 小島直人 (招待講演), バンレイシ科アセトゲニン類をリードとする新規抗腫瘍活性物質の創製, 大阪大谷大学薬学部講義, 2011年6月15日, 大阪大谷大学 (大阪).
- (22) 小島直人, 戸田雄也, 伏見哲也, 立川貴啓, 矢守隆夫, 前崎直容, 田中徹明, 含窒素複素環導入アセトゲニン類の構造活性相関研究: THF環と含窒素複素環の結合様式の検討, 日本薬学会第131年会, 2011年3月31日, 静岡県立大学 (静岡).
- (23) 小島直人, 須賀友規, 林 宏美, 鈴木 哲, 矢守隆夫, 前崎直容, 田中徹明, C35-フッ素化アセトゲニン類の合成とがん細胞に対する増殖抑制活性評価, 第29回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2010年11月17日, 京都テルサ (京都).
- (24) 戸田雄也, 伏見哲也, 立川貴啓, 前崎直容, 矢守隆夫, 小島直人, 田中徹明, 含窒素複素環導入アセトゲニン類の構造活性相関研究: THF環と含窒素複素環の結合様式の検討, 第30回有機合成若手セミナー, 2010年11月10日, 大阪府立大学 (大阪).
- (25) 小島直人, 伏見哲也, 立川貴啓, 横島弘宜, 戸田雄也, 前崎直容, 矢守

隆夫, 田中徹明, 含窒素複素環を有するアセトゲニン類縁体の合成とがん細胞増殖抑制活性の評価, 第36回反応と合成の進歩シンポジウム, 2010年11月2日, 愛知県産業労働センター (愛知).

- (26) 小島直人, 戸田雄也, 伏見哲也, 立川貴啓, 前崎直容, 矢守隆夫, 田中徹明, 含窒素複素環導入アセトゲニン類の構造活性相関研究: THF環と含窒素複素環の結合様式の検討, 第60回日本薬学会近畿支部大会, 2010年10月30日, 摂南大学 (大阪).
- (27) 小島直人, 伏見哲也, 立川貴啓, 横島弘宜, 戸田雄也, 前崎直容, 矢守隆夫, 田中徹明, 複素環導入アセトゲニン類縁体の合成とがん細胞増殖抑制活性の評価, 第40回複素環化学討論会, 2010年10月14日, 仙台市民会館 (宮城).
- (28) 小島直人, 抗腫瘍活性パンレイシ科アセトゲニン類をリードとする新規抗腫瘍活性物質の創製, 第1回 Cancer Cell Informaticsによる創薬研究会, 2010年9月14日, がん研究会 (東京).
- (29) 小島直人, 須賀友規, 林 宏美, 鈴木哲, 前崎直容, 矢守隆夫, 田中徹明, 抗腫瘍活性アセトゲニンの含フッ素アナログの合成と活性評価, 第14回日本がん分子標的治療研究学会学術集会, 2010年7月8日, タワーホール船堀 (東京).
- (30) Naoto Kojima, Tetsuya Fushimi, Takahiro Tatsukawa, Tetsuaki Tanaka, Synthesis of heterocyclic analogues of acetogenins and their growth inhibitory activity against human cancer cell lines, Eleventh Tetrahedron Symposium, 2010年6月23日, 北京 (中国).
- (31) Naoto Kojima, Yuki Suga, Hiromi Hayashi, Satoshi Suzuki, Tetsuaki Tanaka, Design, synthesis and biological evaluation of fluorinated analogues of Annonaceous acetogenins, Eleventh Tetrahedron Symposium, 2010年6月23日, 北京 (中国).

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1件)

名称: ヒトのがん細胞の増殖を抑制するための化合物及び医薬

発明者: 小島直人, 矢守隆夫, 岡村睦美, 田中徹明, 伏見哲也

権利者: 公益財団法人 がん研究会

種類: 特許

番号: 特願 2012-008693

出願年月日: 2012年01月19日

国内外の別: 国内

取得状況(計 0件)

〔その他〕

第19回天然薬物の開発と応用シンポジウム(2012年11月2日)での研究発表が評価され, 優秀発表賞を受賞した.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 徹明 (TANAKA TETSUAKI)

大阪大学・大学院薬学研究科・名誉教授

研究者番号: 40116059

(2) 研究分担者

小島 直人 (KOJIMA NAOTO)

京都薬科大学・薬学部・講師

研究者番号: 90420413

三芳 秀人 (MIYOSHI HIDETO)

京都大学・大学院農学研究科・教授

研究者番号: 20190829

(3) 連携研究者

矢守 隆夫 (YAMORI TAKAO)

(公財)がん研究会・がん化学療法センター・分子薬理部・客員研究員

研究者番号: 60200854