

## 自己評価報告書

平成 23 年 4 月 15 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2011

課題番号：20310135

研究課題名(和文) 多機能性抗がん物質ラメラリンの活性発現分子機構の解明と制御

研究課題名(英文) Elucidation and Control of Molecular Mechanism of Action of Multifunctional Antitumor Agent Lamellarins

研究代表者

岩尾 正倫 (IWAO MASATOMO)

長崎大学・工学部・教授

研究者番号：00100892

研究分野：有機化学

科研費の分科・細目：生物分子科学・生物分子科学

キーワード：ラメラリン、抗がん剤、トポイソメラーゼ I 阻害、サイクリン依存性キナーゼ阻害、構造活性相関、分子機構

## 1. 研究計画の概要

海洋天然物ラメラリンは、複数の分子標的を持つ多機能性抗がん物質である。抗がん活性発現の主要な作用機序としてトポイソメラーゼ I 阻害が報告されている。また、サイクリン依存性キナーゼ (CDK) 等のプロテインキナーゼを強く阻害する事も報告されている。本研究では、*in silico*でのドッキングシミュレーションに有機合成を基盤とする構造活性相関研究を組み合わせることで、ラメラリンの CDK に対する阻害分子機構を明らかにし、高選択的な CDK 阻害剤を創製することを計画した。

## 2. 研究の進捗状況

(1) 強い CDK 阻害活性を持つラメラリン N の骨格上の置換基 (OH, OMe) が異なる数種のアナログを合成し、キナーゼ阻害活性評価を行った。その結果 8 位と 13 位の水酸基は活性発現に必須であるが、20 位の水酸基は不要であることが判明した。一方、トポイソメラーゼ I 阻害のためには、8 位と 20 位の水酸基が必須であるが、13 位の水酸基は不要であることが、すでに知られている。従って、これらの結果から、ラメラリン上の置換基を変化させることにより、CDK あるいはトポイソメラーゼ I に対する選択的な阻害剤の創製が可能であることが明らかになった。

(2) 非対称に置換されたアリール基を持つラメラリンには、1 位と 11 位間の単結合周りの回転障害に基づく軸不斉が存在する。しかしながら、ラメラリン N は、光学不活性なラセミ体として単離されている。ドッキングシミュレーションによれば、ラメラリン N の 2 種

の光学異性体は、CDK に対する相互作用が異なり、活性にも違いがあることが予想された。そこで、数種のラメラリン N 誘導体を合成し、光学活性カラムを用いた HPLC により、の光学分割を試みた。しかしながら、いずれの誘導体もカラム中でラセミ化が起り、室温での分割はできなかった。一方、回転障害を増した 16-メチルラメラリン N 誘導体では、容易に分割を達成できた。このようにして合成した 16-メチルラメラリン N では、予想した通り CDK 阻害活性に大きな違いが見られた。現在 2 種の光学異性体の絶対配置を試みている。絶対配置が決まれば、シミュレーションの妥当性が評価でき、ラメラリン N による CDK 阻害分子機構が明らかになる。

(3) ラメラリンの 1 位と 11 位間の単結合周りの回転障害のエネルギーは、従来は分子力場計算による予測値のみであったが、(2)に関連して、温度可変 nmr により実験的に求めることに成功した。その結果、toluene-*d*<sub>8</sub> 中での回転の活性化エネルギーは、5,6-ジヒドロ体で 73.6 kJ/mol、5,6-デヒドロ体で 86.6 kJ/mol であった。

(4) 1 位置換 1-デアリールラメラリン N アナログについて、CDK を含む数種のプロテインキナーゼに対する阻害活性を評価した結果、ある種の誘導体に DYRK1A に対する選択性があることが判明した。このキナーゼは、ダウン症やアルツハイマー病の発症に関与するキナーゼである。このことは、ラメラリン誘導体が、がんばかりでなく、神経変成疾患の治療薬のリード化合物となり得ることを意味しており、大変興味深い。

### 3. 現在までの達成度

おおむね順調に進展している。

理由：複数のラメラリン N アナログを合成し、構造活性相関研究を行った結果、ドッキングシミュレーションにより予測されたラメラリン N と CDK との相互作用モデルが妥当であることが、ほぼ明らかになった。このことは、今後、光学活性体の絶対配置が判れば、より明確になるものと考えられる。また、構造改変によりトポイソメラーゼ I 阻害活性と CDK 阻害活性を切り分けることにも成功した。これらの結果より、当初の目標である選択的 CDK 阻害剤の創製をおおむね達成した状態にあると判断した。

### 4. 今後の研究の推進方策

- (1) X-線結晶構造解析により光学活性 16-メチルラメラリン N の絶対配置を決定する。
- (2) CDK に対して高活性・高選択性が期待されるアザラメラリンの合成と評価を行う。
- (3) ラメラリン骨格を単純化した CDK 阻害剤の創製を試みる。
- (4) キナーゼ間の選択性発現の原因を究明し、今後の研究の発展に資する。

### 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)

[雑誌論文] (計 10 件)

- (1) T. Fukuda, F. Ishibashi, M. Iwao, "Synthesis and biological activity of lamellarin alkaloids: An overview," *Heterocycles*, 83(3), 491-529 (2011). (査読あり)
- (2) T. Fukuda, T. Ohta, S. Saeki, M. Iwao, "Divergent synthesis of lamellarin  $\alpha$  13-sulfate, 20-sulfate, and 13, 20-disulfate," *Heterocycles*, 80(2), 841-846 (2010). (査読あり)
- (3) S. Hirao, Y. Yoshinaga, M. Iwao, F. Ishibashi, "A formal total synthesis of the telomerase inhibitor dictyodendrin B," *Tetrahedron Letters*, 51(3), 533-536 (2010). (査読あり)
- (4) T. Ohta, T. Fukuda, F. Ishibashi, M. Iwao, "Design and synthesis of lamellarin D analogues targeting topoisomerase I," *Journal of Organic Chemistry*, 74(21), 8143-8153 (2009). (査読あり)
- (5) D. Baunbaeck, N. Trinkler, Y. Ferandin, O. Lozach, P. Ploypradith, S. Ruchirawat, F. Ishibashi, M. Iwao, L. Meijer, "Anticancer alkaloid lamellarins inhibit protein kinases," *Marine Drugs*, 6(4), 514-527 (2008). (査読あり)

[学会発表] (計 12 件)

- (1) 南條佑介, 太田剛, 福田勉, 石橋郁人, 岩尾正倫, "抗がん性海洋天然物ラメラリン D 類縁体の合成と構造活性相関", 第 29 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 京都, 2P-30 (2010.11.17-19).
- (2) 糸山諒介, 福田勉, 岩尾正倫, "光学活性ラメラリン N 誘導体の合成", 第 40 回複素環化学討論会, 仙台, 1P-023 (2010.10.14-16).
- (3) 糸山諒介, 福田勉, 岩尾正倫, "軸不斉を持つ海洋天然物ラメラリン N の合成と光学分割", 日本化学会第 90 回春期年会, 大阪, 2PB-124 (2010.3.26-29).
- (4) 福田勉, 佐伯将, 太田剛, 岩尾正倫, "ラメラリン  $\alpha$  20-サルフェートおよびその類縁体の合成", 第 39 回複素環化学討論会, 柏, 10-16 (2009.10.14-16).
- (5) 太田剛, 福田勉, 石橋郁人, 岩尾正倫, "多環性海洋天然物ラメラリン D を先導物質とする新規トポイソメラーゼ I 阻害剤の設計と合成," 第 50 回天然有機化合物討論会, 福岡, P-44 (2008.9.30-10.2).

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: ベンゾ[g]ベンゾピラノ[4,3-b]インドール-6-(13H)-オン骨格を持つ抗癌活性化合物

発明者: 岩尾正倫、石橋郁人、福田勉

権利者: 国立大学法人長崎大学

種類: 特許

番号: 特願 2011-007011

出願年月日: 平成 23 年 1 月 17 日

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ

<http://www.ch.nagasaki-u.ac.jp/nat/>