

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：34306

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23790130

研究課題名(和文)ハイブリッド型アセトゲニン類の実用化を目指した構造活性相関研究

研究課題名(英文)Structure-activity relationship study of hybrid acetogenins toward the practical use

研究代表者

小島 直人(Kojima, Naoto)

京都薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：90420413

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：研究代表者らは最近、熱帯・亜熱帯産のバンレイシ科植物から単離されるアセトゲニン類と呼吸鎖阻害系殺虫剤のハイブリッド化合物が強力な抗腫瘍活性を持つことを見出した。そこで新規抗がん剤へと開発するにあたり必要となる作用機序の解明研究に着手した。その結果、二度の不斉アルキニル化反応を鍵反応とする蛍光標識化ハイブリッド型アセトゲニンの収束的な合成に成功し、それをを用いることによりハイブリッド型アセトゲニン類はミトコンドリアに局在することを明らかにした。また、アフィニティカラム法による標的タンパク質の単離を目的に、末端アミノ基を有するハイブリッド型アセトゲニン類の合成も行った。

研究成果の概要(英文)：We planned the exploring mode of action of hybrid acetogenins that we recently found novel lead compounds for anticancer agents. The convergent synthesis of fluorescence-labeled hybrid acetogenin was accomplished by two asymmetric alkynylations of 2,5-diethyl tetrahydrofuran with an alkyne tagged with fluorescent groups and another alkyne with thiophen ring. The merged fluorescence of labeled hybrid acetogenin and MitoTracker Red suggests that hybrid acetogenins localize in the mitochondria. The derivative with terminal amino group was also synthesized for affinity column chromatography.

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

日本人の死因の第一位である「がん」の有効な治療法の開発は薬学研究者にとって極めて重要な研究課題の一つである。外科手術や放射線治療と並んで、化学療法剤による治療は古くから実用化されている治療法の一つであるが、重篤な副作用の問題など、未だ画期的な治療薬は存在しないのが現状である。

研究代表者らは、バンレイシ科アセトゲニン類と呼ばれる熱帯・亜熱帯産植物から単離されるポリケチドをシードとする新規抗腫瘍活性物質の探索研究に取り組んできた。その結果、アセトゲニン類由来のテトラヒドロフラン環部位と呼吸鎖阻害系殺虫剤の複素環部位とのハイブリッド型分子が極めて強力な抗腫瘍活性を示すことを見出している。本化合物は次世代の抗がん剤候補として極めて魅力的な化合物であるが、更なる開発のためには、その作用メカニズムを明らかにすることが不可欠である。

2. 研究の目的

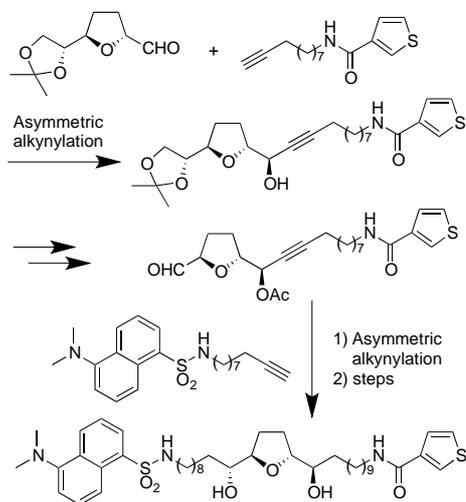
ハイブリッド型アセトゲニン類の実用化にあたり必要となる作用機序の解明が本研究の目的である。

3. 研究の方法

研究代表者がこれまで展開してきたハイブリッド型アセトゲニン類の合成法を応用して、バイオプローブを有機合成化学的手法により合成する。それを用い、共同研究者の協力のもと、作用機序の解明を目指す。

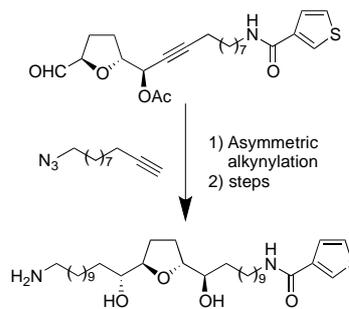
4. 研究成果

- (1) ハイブリッド型アセトゲニン類の細胞内動態の調査を目的に、蛍光標識基を持つバイオプローブの合成を検討することにした。標的となるプローブ分子は、テトラヒドロフラン環部分、蛍光標識基を含むアルキル鎖部分、チオフェン環を含むアルキル鎖部分の3つ



の部分構造を連結させる収束的な合成経路により合成することにした。検討の結果、テトラヒドロフラン環部分に対して、チオフェン環を持つアルキル鎖部分、次いで蛍光標識基を持つアルキル鎖部分をそれぞれ不斉アルキル化反応により連結させた後、数行程を経て、望む蛍光標識化プローブの合成を達成した。

- (2) 合成した蛍光標識化プローブを用いる細胞内動態実験を行った。その結果、蛍光標識化プローブの局在部位は、ミトコンドリアを特異的に染色する MitoTracker Red による染色とほぼ一致した。このことから、研究代表者が見出しているチオフェン環を有するアセトゲニン誘導体の作用部位は天然アセトゲニン類と同じミトコンドリアであることが強く示唆された。
- (3) チオフェン環を持つアセトゲニン誘導体の標的タンパク質の単離同定をアフィニティカラム法により行うことを考え、担体に担持可能な分子末端に一級アミノ基を持つ誘導体の合成を検討した。前述の蛍光標識化プローブの合成法を応用して、蛍光標識基を持つアルキル鎖部分の代わりに、末端アジド基を持つアルキル鎖部分を連結させた後、還元を含む数行程を経て、目的の分子末端に一級アミノ基を持つ誘導体の合成に成功した。



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7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

〔学会発表〕(計29件)

- (1) 小島直人 (招待講演), 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, 第10回フッ素相模セミナー, 2013年6月6日, 東ソー(株)東京研究所(東京).
- (2) 泉谷すみれ, 中嶋大地, 江川ほのか, 岩崎宏樹, 小島直人, 小関 稔, 野出 學, 山下正行, 不斉Michael付加反応による多連続不斉炭素の構築, 日本薬学会第133年会, 2013年3月30日, パシフィコ横浜(神奈川県).
- (3) 中村麻紀子, 雲 望美, 岩崎宏樹, 三浦拓也, 小関 稔, 小島直人, 山下正行, メチルリンデラカルコン類の全合成研究, 日本薬学会第133年会, 2013年3月30日, パシフィコ横浜(神奈川県).
- (4) 三浦拓也, 藤岡 咲, Navnath Dnyanoba YADAV, 岩崎宏樹, 小関 稔, 小島直人, 山下正行, 連続的炭素-炭素結合形成・切断によりビシクロ[3.1.0]ヘキサンを構築する新規骨格変換反応の開発, 日本薬学会第133年会, 2013年3月29日, パシフィコ横浜(神奈川県).
- (5) 河野大貴, 富士原聡夫, 谷口由佳, 村木加愉子, 国立悠里, 馬場ゆうみ, 岩崎宏樹, 小島直人, 細井信造, 山下正行, ビナフチル型新規CD発色試薬の開発とキラル第二級アルコールの絶対配置決定法への応用, 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).
- (6) 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).
- (7) 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).
- (8) 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).
- (9) 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).
- (10) 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, 岡村睦実, 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).
- (11) 岩崎宏樹, 鈴木健司, 山根光成, 吉田翔平, 三浦拓也, 小関稔, 小島直人, 山下正行, ヨウ化サマリウムを用いたアレンをラジカル受容体とする新規インドール骨格形成反応の開発, 第38回反応と合成の進歩シンポジウム, 2012年11月5日, タワーホール船堀 (東京).
- (12) 三浦拓也, Navnath Dnyanoba Yadav, 藤岡 咲, 岩崎宏樹, 小関 稔, 小島直人, 山下正行, 縮環型 β -ピロンからスピロビシクロ[3.1.0]ヘキサン誘導体へのタンDEM骨格変換反応の開発研究, 第38回反応と合成の進歩シンポジウム, 2012年11月5日, タワーホール船堀 (東京).
- (13) 泉谷すみれ, 福留慎太郎, 佐竹 恵, 樋爪稔典, 中嶋大地, 江川ほのか, 岩崎宏樹, 小島直人, 小関 稔, 野出 學, 山下正行, キラルアミンの不斉Michael付加反応: tandem型反応による多連続不斉炭素の構築, 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).
- (14) 富士原 聡夫, 谷口由佳, 村木加愉子, 河野 大, 国立悠里, 馬場ゆうみ, 岩崎宏樹, 小島直人, 細井信造, 山下正行, 新規CD発色試薬の開発とキラル第二級アルコールの絶対配置決定法への応用, 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).
- (15) 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, 岡村睦実, 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).
- (16) 山根光成, 岩崎宏樹, 鈴木健司, 吉田翔平, 三浦拓也, 小関 稔, 小島直人, 山下正行, ヨウ化サマリウムを用いたアレンをラジカル受容体とした新規インドール骨格形成反応の開発, 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).
- (17) 骨格変換反応によるスピロビシクロ[3.1.0]ヘキサン誘導体の新規合成法の開発, 三浦拓也, Navnath Dnyanoba Yadav, 藤岡 咲, 岩崎宏樹, 小関 稔, 小島直人, 山下正行, 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).
- (18) 小島直人, 西島尚吾, 柘植薫, 好光健彦, 田中徹明, 岩崎宏樹, 山下正行, アルデヒドの不斉アルキニル化反応を利用する光学活性2-オキサゾリジノン類のワンポット合成法の開発, 第42回複素環化学討論会2012年10月12日, 京都テルサ (京都).
- (19) 小島直人 (招待講演), パンレイシ科アセトゲニ類の誘導体化によるパ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).
- (20) 赤塚明宣, 岡村睦美, 小島直人, 矢守隆夫, パ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).
- (21) 小島直人, 岡村睦美, 矢守隆夫, 複素環置換パ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).
- (22) 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).
- (23) 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).
- (24) 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).
- (25) 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).

- (26) 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).
- (27) 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).
- (28) 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).
- (29) 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).

〔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〕

- (1) 第31回有機合成若手セミナー (2011年11月16日) での研究発表が評価され, 優秀研究発表賞を受賞した.
- (2) 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.
- (3) 日本薬学会第133年会(2013年3月28日) での研究発表が講演ハイライトに選出された.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小島 直人 (KOJIMA NAOTO)
京都薬科大学・薬学部・講師

研究者番号: 90420413

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし