

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350502

研究課題名(和文) 対称分岐型オリゴグリセロールによる中性の水溶性カンプトテシン系抗癌剤の合成

研究課題名(英文) Synthesis of water-soluble Irinotecan bearing symmetrically branched oligoglycerols

研究代表者

根本 尚夫 (NEMOTO, Hisao)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(薬学系)・准教授

研究者番号：30208293

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：SN38は抗癌剤の基本骨格の1つであり、多くの誘導体が合成され研究されてきた。日本発の市販抗癌剤であるイリノテカンも、そうした誘導体の1つであり、水溶性化のためにアンモニウム塩部位を有する。しかし非イオン型のSN38の水溶性誘導体は例が無かった。こうした分子を設計合成するために、我々はSN38とBGLの共有結合性新規分子の合成を試みた。BGLとはグリセリンのオリゴマーで3量体(BGL003)とBGL007(7量体)を所有している。3種類のSN38-BGLの誘導体の合成に成功した。実用的な共有が出来るようにと、BGLの新規な製造法を新たに開発した。この方法は未公開であり、まもなく特許出願する。

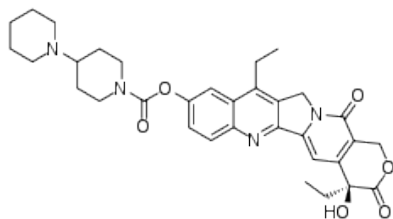
研究成果の概要(英文)：SN38 is a basic skeleton of cancer-suspected agents, a number of derivatives have been developed and studied. A commercially available cancer-suspect agent invented in Japan, "Irinotecan", is one of them, which often have an ammonium cation moiety for their water-solubility. However, non-ionic water-soluble derivatives of SN38 has not been developed. To design and synthesize such molecules, we examined the covalent bond formation reaction of SN38 and BGL. BGL is a glycerol oligomer, and we have now BGL003 (three glycerol units) and BGL007 (seven glycerol units). The three kinds of hybrid molecule, SN38-BGL, were synthesized. To prepare a practical amount, we developed a new preparation method for BGL, which will be published in patent soon.

研究分野：有機合成

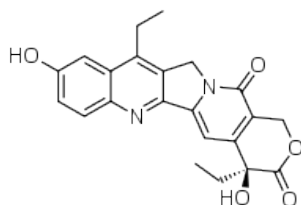
キーワード：癌 有機合成 水溶性化 イリノテカン オリゴグリセロール

1. 研究開始当初の背景

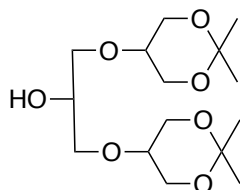
イリノテカン[®]は日本発市販抗癌剤である。活性本体「SN38」は難水溶性であるため、イリノテカンを含む多くのアンモニウム塩誘導体が合成研究されてきたが、非イオン性での水溶性化の例はなかった。我々は非イオン性の水溶性化剤である対称分岐型オリゴグリセロール (BGL) を独自に開発していた。



イリノテカン



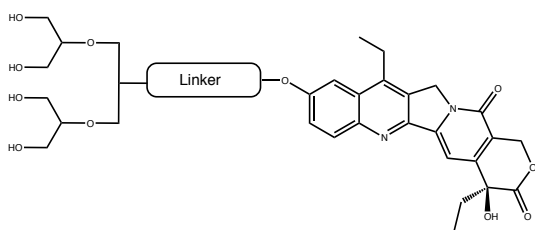
SN38



BGL003

2. 研究の目的

SN38とBGLを連結した新規水溶性誘導体の合成を目的とした。BGLの大量合成法の改良も目指した。



SN38-BGL003 連結分子

3. 研究の方法

SN38とBGLをアミド縮合あるいはアジド-アルキンカップリングの手法を用いて共有結合化する方法を採用した。BGLの合成には原料となるグリセリンの1, 3位の

水酸基を保護する簡便な手法を探った。

4. 研究成果

SN38-BGLのハイブリッド体を3種類合成に成功した。BGLの新規製造法として新しい製造工程と製造中間体の成果を得た (特許化を控え非公開)

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)

- Ohno, Ayako; Ochi, Arisa; Maita, Nobuo; Ueji, Tatsuya; Bando, Aki; Nakao, Reiko; Hirasaka, Katsuya; Abe, Tomoki; Teshima-Kondo, Shigetada; Nemoto, Hisao; Okumura, Yuushi; Higashibata, Akira; Yano, Sachiko; Tochio, Hidehito; Nikawa, Takeshi. Structural analysis of the TKB domain of ubiquitin ligase Cbl-b complexed with its small inhibitory peptide, Cblin. Arch. Biochem. Biophys. 2016, 594, 1-7. (査読あり)
- Shill, Manik Chandra; Mizuguchi, Hiroyuki; Karmakar, Sanmoy; Kadota, Tokuya; Mukherjee, Pulok, K.; Kitamura, Yoshiaki; Kashiwada, Yoshiki; Nemoto, Hisao; Takeda, Noriaki; Fukui, Hiroyuki. A novel benzofuran, 4-methoxybenzofuran-5-carboxamide, from *Tephrosia purpurea* suppressed histamine H1 receptor gene expression through a protein kinase C- δ -dependent signaling pathway. Int. Immunopharmacol. 2016, 30, 18-26. (査読あり)
- Nariai, Yuki; Mizuguchi, Hiroyuki; Ogasawara, Takeyasu; Nagai, Hiroaki; Sasaki, Yohei; Okamoto, Yasunobu; Yoshimura, Yoshiyuki; Kitamura, Yoshiaki; Nemoto, Hisao; Takeda, Noriaki; Fukui, Hiroyuki. Disruption of Heat Shock Protein 90 (Hsp90)-Protein Kinase C δ (PKC δ) Interaction by (-)-Maackiain Suppresses Histamine H1 Receptor Gene Transcription in HeLa Cells. J. Biol. Chem. 2015, 290, 27393-27402. (査読あり)
- Shill, Manik Chandra; Kumar Das, Asish; Itou, Tomohiro; Karmakar, Sanmoy; K. Mukherjee, Pulok; Mizuguchi, Hiroyuki; Kashiwada, Yoshiki; Fukui, Hiroyuki; Nemoto, Hisao. The isolation and

synthesis of a novel benzofuran compound from *Tephrosia purpurea*, and the synthesis of several related derivatives, which suppress histamine H1 receptor gene expression. *J. Bioorg. Chem.* 2015, 23, 6869-6874. (査読あり)

5. Mizuguchi, Hiroyuki; Nariai, Yuki; Kato, Shuhei; Nakano, Tomohiro; Kanayama, Tomoyo; Kashiwada, Yoshiki; Nemoto, Hisao; Kawazoe, Kazuyoshi; Takaiishi, Yoshihisa; Kitamura, Yoshiaki; Takeda, Noriaki; Fukui, Hiroyuki. Maackiain is a novel anti-allergic compound that suppresses transcriptional up-regulation of the histamine H1 receptor and interleukin-4 genes. *Pharmacol. Res. Perspect.* 2015, 3, e00166. (査読あり)
6. Ochi, Arisa; Abe, Tomoki; Nakao, Reiko; Yamamoto, Yoriko; Kitahata, Kanako; Takagi, Marina; Hirasaka, Katsuya; Ohno, Ayako; Teshima-Kondo, Shigetada; Taesik, Gwag; Choi, Inho; Kawamura, Tomoyuki; Nemoto, Hisao; Mukai, Rie; Terao, Junji; Nikawa, Takeshi N-Myristoylated ubiquitin ligase Cbl-b inhibitor prevents on glucocorticoid-induced atrophy in mouse skeletal muscle. *Arch. Biochem. Biophys.* 2015, 570, 23-31. (査読あり)
7. Yamamoto, Shinichiro; Yamashita, Arisa; Arakaki, Naokatu; Nemoto, Hisao; Yamazaki, Tetsuo. Prevention of aberrant protein aggregation by anchoring the molecular chaperone α B-crystallin to the endoplasmic reticulum. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014, 455, 241-245. (査読あり)
8. Kawamura, Tomoyuki; Hayashi, Moemi; Mukai, Rie; Terao, Junji; Nemoto, Hisao. The First Synthesis of Uralenol, 5'-Prenylated Quercetin via Palladium-catalyzed O-dimethylallylation Reaction with Concurrent Acetyl Migration. *Synthesis* 2014, 46, 170-174. (査読あり)

[学会発表] (計 12 件)

1. 庄野 裕美, 齋藤 豪紀, 佐藤 伸也, 河合 知志, 根本 尚夫, 寺尾 純二, 向井 理恵, 血管内皮におけるプレニルケルセチンによるヘムオキシゲナーゼ 1 誘導に関与する

シグナル経路の検討, 日本農芸化学会中四国支部第 42 回講演会, 鳥取大学農学部 (鳥取県・鳥取市) 2015.6.13

2. Marina Takagi, Arisa Ochi, Kanako Kitahata, Hikaru Kishimoto, Reiko Nakao, Ayako Maita, Shigetada Kondo, Tomoki Abe, Hisao Nemoto, Takeshi Nikawa, N-Myristoylated ubiquitin ligase Cbl-b inhibitor prevents on glucocorticoid-induced atrophy in mouse skeletal muscle, 12th Asian Congress of Nutrition, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市) 2015/05/16

3. 鳥澤保廣、村上孝、杉本八郎、藤田有紀、根本尚夫、笠原真一郎、堀内宏明, 複素環ジェネリック薬の癌代謝調節効果, 日本薬学会 135 年会, 神戸学院大学 (兵庫県・神戸市) 2015. 3. 26

4. 鳥澤保廣、村上孝、藤田有紀、杉本八郎、笠原真一郎、伊藤智広、根本尚夫、堀内宏明、安田実、高橋康弘、門馬良成, 複素環スタチン類のプレオトロピック効果と M0 アナリシス, 第 32 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 神戸国際会議場 (兵庫県・神戸市) 2014. 11. 26

5. 鳥澤保廣, 村上孝, 藤田由紀, 杉本八郎, 笠原真一郎, 伊藤智広, 根本尚夫, 堀内宏明, 高橋康弘, 門馬良成, ジェネリック薬の抗タウ活性と M0 アナリシス, 第 32 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 神戸国際会議場 (兵庫県・神戸市) 2014/11/26

6. 久保均、根本尚夫、伊藤智広、笠原真一郎、石川 延、矢部重徳、内沼良人、金澤崇史、伊藤浩, アン ドロステロン構造体を有する新規 MRI 造影剤の緩和能の検討, 第 4 回東北放射線医療技術学術大会, 朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター (新潟県・新潟) 2014. 10. 25

7. 宮本 理人、渡辺 勝志、土橋 有希、山根 萌、田岡 千明、松下 剛史、笠原 真一郎、神谷 昌樹、石澤 啓 介、阿部 真治、根本 尚夫、土屋 浩一郎, 分岐鎖オリゴグリセロールを用いた難水溶性化合物の物性、薬物動態、薬効の改善, 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2014, 近畿大学東大阪キャンパス (大阪府・大阪市) 2014. 8. 30

8. 根本尚夫、笠原真一郎、伊藤智弘, 対称分岐型オリゴグリセロールの製造法とその医薬品誘導体合成への応用, 日本プロセス化学会 2014 サマーシンポジウム, タワーホール船堀 (東京都・江戸川区) 2014. 7. 31

9. 寺尾純二・向井理恵・根本尚夫・二川健,

筋萎縮予防因子としての食事性ポリフェノール, 第 68 回日本栄養・食糧学会大会, 札幌市教育文化会館 (北海道・札幌市)
2014. 5. 30

10. 宮本 理人, 渡邊 勝志, 田岡 千秋, 土橋 有希, 松下 剛史, 石澤 啓介, 阿部 真治, 根本 尚夫, 土屋 浩一郎, 分岐鎖オリゴグリセロール修飾による疎水性化合物の物性、薬物動態および薬効の改善, 日本薬学会 第 134 年会, 熊本大学 (熊本県・熊本市) 2014. 3. 28

11. 土橋 有希, 阿部 真治, 宮本 理人, 松下 剛史, 片桐 彩人, 石澤 啓介, 根本 尚夫, 土屋 浩一郎, 新規水溶性 Paclitaxel の肺癌に対する抗腫瘍効果の検討, 日本薬学会 第 134 年会, 熊本大学 (熊本県・熊本市) 2014. 3. 28

12. 松下剛史、笠原真一郎、根本尚夫、水溶性増強試薬である対称分岐型オリゴグリセロール 7 量体の新規高効率合成法の開発, 日本薬学会 第 134 年会, 熊本大学 (熊本県・熊本市) 2014. 3. 28

6. 研究組織

(1) 研究代表者

根本 尚夫 (NEMOTO, Hisao)

徳島大学・大学院医歯薬研究部・准教授

研究者番号：30208293