

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2011～2015

課題番号：23102010

研究課題名（和文）新規な機能を有するリガンド低分子の創製とその基礎ならびに応用研究

研究課題名（英文）Development and basic/applied study of low molecular weight compounds with novel biofunctions

研究代表者

渡邊 秀典（Watanabe, Hidenori）

東京大学・農学生命科学研究科・教授

研究者番号：00202416

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 33,300,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究助成により、抗腫瘍活性やガン転移阻害活性、抗炎症活性、抗マalaria活性などの疾病に関わる天然生物活性物質ならびに除草活性や昆虫摂食阻害活性物質などの植物保護に関する天然生物活性物質の合成研究を行った。これらの化合物は様々な生命現象を引き起こす「鍵」であると同時にその生命現象のメカニズムを解き明かすツールとなる可能性を秘めている。さらに、合成研究を通じて得た類縁体との比較検討により新しい薬として展開出来る可能性を秘めている。本研究により新規な生命化学研究の新たな糸口となる道を開くことが出来た。

研究成果の概要（英文）：Under the support of this fund, many types of compounds such as antitumor, migration-inhibiting, antiinflammatory and anti malarial activities which are related to diseases, and herbicidal or insect-antifeeding compounds for plant protection. Those compounds acts as a "key" which triggers the biological phenomenon and have a potential for elucidate the biochemical mechanism. Some of those compounds and related analogs which was obtained through the synthetic research can be a lead compound for developing new drugs. The results obtained will develop the novel approach to bioscientific research.

研究分野：有機合成化学

キーワード：生物活性 天然有機化合物 有機合成

1. 研究開始当初の背景

生物活性を有する天然物研究において、有機合成化学は様々な意義を持つ。単離・構造推定された化合物の立体化学を含めた構造確認や構造決定あるいは改訂、化合物の安定供給、類縁体合成による構造-活性相関や活性部位の解明、標的分子同定のための標識プローブ合成などである。本研究開始時点では、興味深い生物活性を有する様々な化合物に対してこれらのことを同時進行的・多元的にはあまり行われていなかった。

2. 研究の目的

本研究では、合成経路の短工程化ならびに効率化による「実際に役に立てられる量と質を持ったものづくり」を目指した。すなわち、合成対象化合物の構造的特徴に即した独創的で新規なアプローチにより、迅速・簡便な合成を検討すると同時に、ケミカルバイオロジーやバイオロジーに携わる研究者との緊密で有機的な連携の下で類縁体や標識体合成をにらんだリアルタイムでの合成ルートのチューンアップを行い、作用機構の解明やさらに強力な生物活性を示す有用リガンド化合物の開発を同時進行的に行い、さらには得られる生化学的・生物学的な知見を元に医薬候補物質の創製研究へと展開することとした。

3. 研究の方法

まず下に述べるような興味深い生物活性を有する天然有機化合物を選択し、それらの全合成から始めることにした。

がん細胞転移阻害活性を有する UTKO1、抗生動物活性を示す Anthecularin、メチシリン耐性ブドウ球菌やバンコマイシン耐性腸球菌などに対しても抗菌活性を示す Neumerynolide A、昆虫成長阻害物質である Penifulvin A、発生時における不等分裂を阻害する Exiguamide、強い抗腫瘍活性を示す Litseaone A の合成研究から開始しつつ、誘導体ならびに標識体合成を並行して行うことにした。

UTKO1 については、これまでにラセミ、ジアステレオマー混合物として活性評価が行われ、その過程で UTKO1 がタンパク 14-3-3-z に結合しがん細胞転移を阻害することが明らかになってきたが、本研究では可能な 4 種の光学活性体を合成し、立体化学による転移阻害活性の違いを明らかにすると同時に 14-3-3-z との共結晶化を可能にし、その結合部位や結合様式を明らかにすることを計画した。また、この化合物はホヤの発生時において脊索形成を阻害することも知られているが、そのメカニズムも明らかにすることを目指すことにした。

Anthecularin については、効率のよい迅速合成を目指すと同時に 2 つの環内の二重結合や環上メチル基、ラクトン部位について化学修飾された類縁体を合成し、最適の標識化箇

所を探ることにした。

Neumerynolide A については天然物自体がピロン環の回転障害によるアトロプ異性を有するが、室温でも 2 つの異性体の平衡化が見られることが知られている。2 つの異性体を異性化不能な形で固定化できれば両者の活性の違いを明らかにすることが出来、それが標的タンパク同定を容易にすると同時に新規抗菌活性物質の創成につながれると考え、二重結合の前駆体としてジオールの環状保護体を中間体に設定し、アトロプ異性体の分離や標識体導入を容易にしようと計画した。

Penifulvin A は特異なアセタール性ピスラクトン構造を有しているが、その不安定性に問題があった。そこでこのもの自体を短工程にてまとまった量安定供給出来る前駆体を設定し、必要に応じてこのものを調製することを考えた。また、同様の 4 環性骨格を有しながらより安定な類縁体を合成し、より実用的な化合物創成を目指すことにした。

Exiguamide は 6 員環上の 4 級炭素であるスピロ中心周辺にシス配向で 3 つの不斉中心が取り巻いており、それが立体選択的な合成を困難にしている。この点を逆手に取り、このもの自体だけではなく活性に重要であることが知られているホルムアミドから離れた位置に標識化を図ることにした。

Litseaone A は活性はもちろんのこと、スピロエポキシドという特異な構造を有している。この部分が抗腫瘍活性に対してどのような役割を果たしているのか、大変興味深い。立体化学決定を含め、まずは光学活性体合成から着手することにした。

4. 研究成果

UTKO1 については 4 つの立体異性体に成功した。これらの生物活性試験を行ったところ、がん転移活性にはほとんど差が見られないことが明らかになった。また、ピオチン標識体と蛍光標識体も合成し、ホヤ発生時の脊索形成阻害に関わる標的タンパク質も明らかにすることが出来た。

Anthecularin については光学活性体の全合成を達成した。また、環状の二重結合のないもの、ラクトンをアセタールとして炭素鎖を伸ばしたり、3 員環形成をすることで標識化の足がかりを導入した化合物の合成を行った。これらの生物活性試験は現在進行中であり、その結果を参考にして最適な標識体の設計を行っていきたいと考えている。

Neumerynolide A は環状の二重結合の 1 つをジオールの環状アセタールとした化合物を単一のアトロプ異性体として不斉合成することが出来た。今後はこれを元に、アセタール部分にリンカーを伸ばした標識体を調製することや、合成の最終段階で導入した側鎖部分の鎖長を変更してその末端を標識化する計画である。

Exiguamide については短工程での両鏡像

体合成に成功した。また、出発物質や合成ルートの化学変換の柔軟性により下に示すようなホルムアミドから遠く離れた部位への側鎖導入が可能となった。現在はまず左の化合物の合成を開始したところである。これに対し、右の化合物は天然物合成の終盤における反応剤を変更することで容易に調整可能であると考えている。

Litseaone A は提出構造の化合物を合成したところ、天然物のスペクトルデータと一致しないことが明らかになった。検討を重ねた結果、下に示す構造が正しいことを合成により証明することが出来た。また、光学活性体合成により、相対立体配置、絶対立体配置ともに決定することが出来た。最初に提出された誤った構造の化合物や正しい天然物、またその立体異性体などは現在生物活性試験中である。その結果を踏まえて化学修飾可能な箇所を明らかにし、標識体合成へとつなげていきたいと考えている。

上記の化合物の他にも、昆虫摂食阻害物質である Clavigerin 類や Azadirachtin、抗マラリア活性を有する Salinipostin A などの全合成にも成功している。これらについても、今後同様の標的タンパク同定研究へと発展させていく予定である。

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 10 件)

1) Naoki Mori, Takeshi Kitahara, Kenji Mori, *Hidenori Watanabe, Asymmetric Formal Synthesis of Azadirachtin. *Angewandte Chemie*, 査読有り, 127 巻, 2015 年, 15133-15136.

2) *Ken Ishigami, Shinya Yamada, Hidenori Watanabe, Synthesis of (±)-(Z)-2-hydroxy-14-hydroxy-santalol employing tandem radical cyclization, *Tetrahedron Letters*, 査読有り, 56 巻, 2015 年, 5816-5819.

3) Ken Ishigami, Masaoki Yamamoto, *Hidenori Watanabe, Synthesis and revision of the relative configuration of glabramycin B, *Tetrahedron Letters*, 査読有り, 56 巻, 2015 年, 6290-6293.

4) *Ken Ishigami, Munetaka Kobayashi, Motoki Takagi, Kazuo Shin-ya, Hidenori Watanabe, Synthesis of marine oxylipin topsentolide A1 and its stereoisomers, and determination of the absolute configuration of the natural product. *Tetrahedron*, 査読有り, 71 巻, 2015 年, 8436-8443.

5) K. Murata, S. Tamogami, M. Itou, Y. Ohkubo, Y. Wakabayashi, H. Watanabe, H. Okamura, Y. Takeuchi, *Y. Mori, Identification of an Olfactory Signal

Molecule that Activates the Central Regulator of Reproduction in Goats, *Curr. Biol.*, 24, 681-686 (2014).

6) K. Yoshikawa, H. Nakagawa, N. Mori, H. Watanabe, *K. Touhara, An unsaturated aliphatic alcohol as a natural ligand for a mouse odorant receptor, *Nature Chemical Biology*, 査読有り, 巻, 2013, 160-162.

7) Y. Ogura, K. Ishigami, *H. Watanabe, Total synthesis of (±)-lysidicin A, *Tetrahedron*, 査読有り, 68 巻, 2012 年, 1723-1728.

8) H. Kobayashi, Y. Ogura, M. Sawada, R. Nakayama, K. Takano, Y. Minato, Y. Takemoto, E. Tashiro, H. Watanabe, *M. Imoto, Involvement of 14-3-3 Proteins in the Second Epidermal Growth Factor-induced Wave of Rac1 Activation in the Process of Cell Migration, 査読有り, *J. Biol. Chem.* 286 巻, 2011 年, 39259-39268.

9) Y. Kim, H. Watanabe, B.-K. Kim, *Y.-B. Seu, Chemo-biological preparation of the chiral building block (R)-4-acetoxy-2-methyl-1-butanol using *Pseudomonas putida*, *Tetrahedron: Asymmetry*, 査読有り, 22 巻, 2011 年, 1658-1661.

10) D. Oguro, *H. Watanabe, Asymmetric Synthesis and Sensory Evaluation of Sedanenolide, *Biosci. Biotech. Biochem.* 査読有り, 75 巻, 2011 年, 1502-1505.

[学会発表](計 40 件)

1) 小西俊介、渡邊秀典「台湾ハッカより見出された新規ものテルペン及びその関連化合物の合成による構造確認」第 54 回天然有機化合物討論会、2012 年 9 月 20 日、東京農業大学(東京)

2) 堀之内妙子、渡邊秀典「GAF の全合成研究」第 56 回香料・テルペン及び製油化学に関する討論会、2012 年 10 月 27 日、鹿児島大学(鹿児島)

3) 深津裕一、小佐野雄太、森川幸則、渡邊秀典「ヨトウガの幼虫に対して摂食阻害活性を示す Penifulvin A の合成研究」第 56 回香料・テルペン及び製油化学に関する討論会、2012 年 10 月 27 日、鹿児島大学(鹿児島)

4) Hidenori Watanabe, Yuichi Fukatsu and Tetsuji Murase, "Synthetic Studies on Structurally Unique Natural Products" in The 7th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia, 2012 年 12 月 12 日、シンガポール南洋工科大学(シンガポール)

5) 渡邊秀典、「天然物合成の楽しみ・苦しみ・喜び」、日本薬学会 第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム、2012 年 11 月 6 日、タワーホール船堀(東京)

6) 服部弘、石田恭次、渡邊秀典「Plumisclerin

A の合成研究」日本農芸化学会 2013 年度大会、2013 年 3 月 25 日、東北大学(仙台)

7) 深津裕一、小佐野雄太、森川幸則、渡邊秀典「ペニフルビン A の全合成」日本農芸化学会 2013 年度大会、2013 年 3 月 25 日、東北大学(仙台)

8) 若森晋之介、渡邊秀典「リアノダン類ジテルペンの合成研究」日本農芸化学会 2013 年度大会、2013 年 3 月 25 日、東北大学(仙台)

9) 堀之内妙子、渡邊秀典「O-ビニルヒドロキサム酸構造を有する GAF の全合成研究」日本農芸化学会 2013 年度大会、2013 年 3 月 25 日、東北大学(仙台)

10) 柿本望、渡邊秀典「Clavigerin B の合成研究—Claisen 転移を用いたピシクロ[3.1.1]ヘプテン骨格の構築」日本農芸化学会 2013 年度大会、2013 年 3 月 26 日、東北大学(仙台)

11) 渡邊秀典、「ケミカルバイオロジーへの有機合成化学からのアプローチ」、日本農芸化学会 2013 年度大会シンポジウム「超活性天然物とケミカルバイオロジーへの応用」、2013 年 3 月 27 日、東北大学(仙台)。

12) 渡邊秀典、「アプローチを楽しみながらの天然物合成」、平成 25 年度有機合成化学講演会「合成有機化学のフロンティア」(有機合成化学協会九州山口支部主催)、2013 年 5 月 31 日、九州大学(福岡)。

13) S. Wakamori, H. Watanabe, “Synthetic Study on Ryanodane Diterpenes”, in 13th International Conference on the Chemistry of Antibiotics and other bioactive compounds, 2013 年 9 月 16 日、富士ビューホテル(山梨県)。

14) N. Kakimoto, H. Watanabe, “Synthetic Study of Clavigerin B Utilizing Ireland Claisen Rearrangement”, in 13th International Conference on the Chemistry of Antibiotics and other bioactive compounds, 2013 年 9 月 16 日、富士ビューホテル(山梨県)。

15) 柿本望、渡邊秀典「昆虫摂食阻害活性を示す Clavigerin 類の合成研究」第 57 回香料・テルペン及び製油化学に関する討論会、2013 年 10 月 5 日、埼玉大学(埼玉)

16) 土井悠之介、坂口和彦、石神健、渡邊秀典「抗菌活性を有する Majusculoic acid の合成研究」第 57 回香料・テルペン及び製油化学に関する討論会、2013 年 10 月 5 日、埼玉大学(埼玉)

17) 若森晋之介、渡邊秀典「殺虫活性を有するリアノダンジテルペンの合成研究」第 57 回香料・テルペン及び製油化学に関する討論会、2013 年 10 月 5 日、埼玉大学(埼玉)

18) 小西俊介、三谷由樹、田村清家、渡邊秀典「(+)-Exiguamide の全合成」第 57 回香料・テルペン及び製油化学に関する討論会、2013 年 10 月 5 日、埼玉大学(埼玉)

19) 服部弘、石田恭次、石神健、渡邊秀典「Plumisclerin A の四員環架橋構造の構築」

第 57 回香料・テルペン及び製油化学に関する討論会、2013 年 10 月 5 日、埼玉大学(埼玉)

20) H. Watanabe, S. Konishi, H. Kageji, “Synthesis of Exiguamide and Litseaone A” in The 8th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (The 4th New Phase International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia), 2013 年 11 月 27 日、大阪国際会議場(大阪)。

21) N. Mori, H. Watanabe, “Formal Asymmetric Synthesis of Azadirachtin” in The 8th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (The 4th New Phase International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia), 2013 年 11 月 27 日、大阪国際会議場(大阪)。

22) 佐古尚裕、渡邊秀典「(+)-4'-deacetyl-griseusin A の合成研究」日本農芸化学会 2014 年度大会、2014 年 3 月 29 日、明治大学生田キャンパス(川崎市)

23) 深津裕一、渡邊秀典「Penifulvin A の両鏡像体の全合成」日本農芸化学会 2014 年度大会、2014 年 3 月 29 日、明治大学生田キャンパス(川崎市)

24) 影治秀晃、石神健、渡邊秀典「Litseaone A の合成と構造改訂」日本農芸化学会 2014 年度大会、2014 年 3 月 29 日、明治大学生田キャンパス(川崎市)

25) 土井悠之介、坂口和彦、石神健、渡邊秀典「三員環を有する生物活性物質の合成研究」日本農芸化学会 2014 年度大会、2014 年 3 月 29 日、明治大学生田キャンパス(川崎市)

26) 山本将起、石神健、渡邊秀典「立体化学の決定を目的とした Glabramycin B の合成研究」日本農芸化学会 2014 年度大会、2014 年 3 月 29 日、明治大学生田キャンパス(川崎市)

27) 間瀬千晶、森直紀、渡邊秀典「Pseudolaric acid B の 5-7 トランス縮環骨格の構築」日本農芸化学会 2014 年度大会、2014 年 3 月 29 日、明治大学生田キャンパス(川崎市)

28) 森直紀、渡邊秀典「昆虫摂食阻害物質アザジラクチンの形式全合成」日本農芸化学会 2014 年度大会、2014 年 3 月 29 日、明治大学生田キャンパス(川崎市)

29) 渡邊秀典、「アザジラクチン合成への遠い道のり」、関西学院大学理工学部学術講演会、2014 年 9 月 11 日、関西学院大学理工学部(兵庫県三田市)。

30) 森直紀、伊藤大輔、北原武、森謙治、渡邊秀典「アザジラクチンの形式不斉合成」第 56 回天然有機化合物討論会、2014 年 10 月 16 日、高知県立県民文化ホール(高知市)

31) 渡邊秀典、「多様な構造の天然物への多様な合成アプローチ」、平成 26 年度天然物化学セミナー特別講演会、2015 年 1 月 8 日、筑

波大学(つくば市).

32) 柿本望、渡邊秀典「昆虫摂食阻害活性を有する Clavigerin 類の全合成」日本農芸化学会 2015 年度大会、2015 年 3 月 28 日、岡山大学(岡山)

33) 影治秀晃、渡邊秀典「Litseaone A の不斉全合成」日本農芸化学会 2015 年度大会、2015 年 3 月 28 日、岡山大学(岡山)

34) 野上恭平、石神健、渡邊秀典「ピペリジンアルカロイド Microgrewiopin A の合成研究」日本農芸化学会 2015 年度大会、2015 年 3 月 28 日、岡山大学(岡山)

35) Nozomu Kakimoto, Ken Ishigami, Hidenori Watanabe, " Total Synthesis of (+)-Clavigerin B " in The 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, 2015 年 11 月 10 日、リーガロイヤルホテル京都(京都).

36) Masaoki Yamamoto, Ken Ishigami, Hidenori Watanabe, " Total Synthesis of Glabramycin B " in The 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, 2015 年 11 月 12 日、リーガロイヤルホテル京都(京都).

37) 久保 伸一郎、渡邊 秀典「抗マラリア活性を有する Myristicyclin 類の合成研究」日本農芸化学会 2015 年度大会、2015 年 3 月 29 日、札幌コンベンションセンター(札幌市)

38) 山本 将起、石神 健、渡邊 秀典「Glabramycin B の合成と構造訂正」日本農芸化学会 2015 年度大会、2015 年 3 月 29 日、札幌コンベンションセンター(札幌市)

39) 小林 宗隆、小西 俊介、渡邊 秀典「Dichrocephone 類の合成研究」日本農芸化学会 2015 年度大会、2015 年 3 月 30 日、札幌コンベンションセンター(札幌市)

40) 柿本 望、石神 健、渡邊 秀典「クラビゲリン類の両鏡像体の合成」日本農芸化学会 2015 年度大会、2015 年 3 月 30 日、札幌コンベンションセンター(札幌市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

渡邊 秀典 (WATANABE, Hidenori)

東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授

研究者番号：00202416