

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月15日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K07865

研究課題名(和文)新規分子標的抗がん剤の創製を目指した生物活性天然物の合成研究

研究課題名(英文) Synthetic Studies on Biologically Active Natural Products Aimed at Drug Discovery of Novel Molecular Target Anticancer Agents

研究代表者

加藤 正 (KATO, Tadashi)

東北医科薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：50382669

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：p21rasファルネシルトランスフェラーゼ阻害活性を有し、新規分子標的抗がん剤として期待されているTAN-1813のすべての炭素骨格、不斉炭素および官能基を有する化合物(標的化合物前駆体)の合成を達成した。ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3K)阻害活性を有するリファガールの類縁体合成と活性評価を行い、新規分子標的抗がん剤の開発候補化合物の創出に成功し、特許出願および論文発表を行った。副次的な成果として、ナキジノール類、サルビアミン類、タイランデプシン類の全合成を達成し、また、大環状デプシペプチド類中間体の工業的合成法の開発にも成功し、特許出願および学会発表、論文発表を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がんの薬物療法は、分子標的薬の登場により目覚ましい進歩を遂げているが、いまだ克服できない難治性がんは数多く存在し、より治療効果の高い「新しい分子標的抗がん剤」の開発が切望されている。本研究では優れた抗腫瘍活性を示すにも関わらず、特異で複雑な化学構造ゆえに合成研究/構造活性相関研究が十分に行われていない生物活性天然物を標的化合物として取り上げ、実践的な全合成ルートの開発を行った。本研究成果は「新しい分子標的抗がん剤開発」への道を拓くものであり、我が国の創薬研究の活性化/製薬産業の発展に寄与することが期待できる。

研究成果の概要(英文)：TAN-1813, which exhibits a prominent p21ras farnesyltransferase inhibitory activity, has been expected to be a novel molecular target anticancer agent. In this research project, the synthesis of the key precursor of TAN-1813 possessing the whole skeleton, asymmetric carbons, and functional groups has been achieved. The synthesis and biological evaluation of liphagal analogues were also achieved, which led to the discovery of promising candidates for novel molecular target anticancer agents; the patent application and paper publication were successfully made. As a second order effect, the total syntheses of nakijinols, salviamines, and thailandepsins were achieved, and a method for industrial producing the key intermediates of macrocyclic depsipeptides was also developed; the patent application, conference presentation, and paper publication were performed.

研究分野：有機合成化学を基盤とする新規分子標的抗がん剤の創薬基礎研究

キーワード：分子標的治療薬 天然物合成 構造活性相関 TAN-1813 リファガール ナキジノール サルビアミン  
タイランデプシン

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) がんは日本人の死因の第1位であり、総死亡率の約3割を占める。がんの薬物療法は、分子標的治療薬の登場により目覚ましい進歩を遂げているが、いまだ克服できない難治性がんは数多く存在し、より治療効果の高い、「新しい分子標的抗がん剤」の開発が切望されている。

(2) 近年、植物、微生物および海洋生物から新しい作用機序の抗腫瘍活性物質がいくつか見いだされており、新規抗がん剤のリードとして注目されている。一般にこれら天然物は複数の不斉炭素に加え、酸素や窒素などの官能基が組み込まれた特異な構造を有するものが多く、その化学合成は既存の合成反応をただ組み合わせるだけでは容易に達成することはできない。その目的を達成するためには、革新的な分子変換反応や斬新な合成ルートの開発が必要である。

### 2. 研究の目的

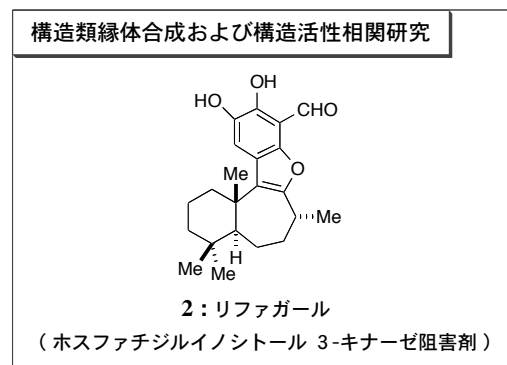
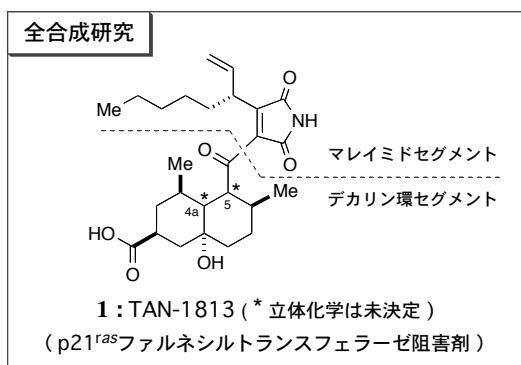
(1) 本研究の目的は、優れた抗腫瘍活性を示すにも関わらず、特異で複雑な化学構造ゆえに合成研究/構造活性相関研究が十分に行われていない天然物を標的化合物として取り上げ、実用的な全合成ルートの開発、新規抗がん剤候補化合物の探索、およびその探索を可能にする革新的な合成手法を開発することである。

(2) 本研究では、「新しい分子標的抗がん剤」のリードとして大きな期待が寄せられている TAN-1813 [p21<sup>ras</sup> ファルネシルトランスフェラーゼ (PFTase) 阻害活性] およびリファガール [ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (PI3K) 阻害活性] を取り上げ、有機合成化学を基盤として「新規抗がん剤開発」に寄与することである。

### 3. 研究の方法

(1) TAN-1813 (**1**): 優れた PFTase 阻害剤であり、新しい分子標的抗がん剤のリードとして期待されている。しかしながら、研究開始当初において **1** の全合成はラセミ体を含めて一例も報告例がなかった(現時点においてもない)。私達はデカリン環セグメント(下部構造)とマレイミドセグメント(上部構造)の合成を行い、さらに、両セグメントのカップリング反応を達成した。両セグメントのカップリング反応は、既存の方法では困難であったが、独自に開発したヨウ化サマリウムを用いた方法により達成することができた(収率 65%)。収率等の面ではまだ改善の余地が残されているものの、二置換マレイミドの一般的合成法として有用な手法であると考えている。本合成法に基づき、光学活性 **1** の全合成ルートを開発することができれば、**1** とその類縁物質を生物系/医学系研究者に提供することができる。これにより、変異型 *ras* タンパクによって引き起こされるがん化機構を分子レベルで解明することが可能となり、PFTase を分子標的とする新しい抗がん剤開発に寄与できるものと思われる。

(2) リファガール (**2**): 特異な四環性骨格(リファガン骨格)を有するメロテルペノイドであり、PI3K $\alpha$  選択的な阻害剤である。PI3K は  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  の四つのアイソフォームが存在するが、それぞれが異なった生理作用を示すことが知られている。 $\alpha$  はがん細胞の増殖シグナル経路に関与し、 $\beta$  は心不全に、また、 $\gamma$ ,  $\delta$  は炎症系/自己免疫系疾患に関与すると考えられている。従って、 $\alpha$ -アイソフォーム選択的な PI3K 阻害剤である **2** は、新規分子標的抗がん剤のリードとして注目されている。一方で、**2** はベンゼン環上のホルミル基とカテコール部位に起因して、化学的に不安定であることが知られている。従って、 $\alpha$ -アイソフォーム選択的な阻害活性を示し、かつ化学的安定性を向上させた類縁物質の創出を行う。申請者はす



でに **2** の実践的な全合成ルートの開発に成功しており、本合成法を基軸として類縁体合成/生物活性評価を行うことにより構造活性相関を解明し、天然物 **2** より優れた PI3K $\alpha$  阻害剤の創出を行う。

#### 4. 研究成果

(1) p21<sup>ras</sup> ファルネシルトランスフェラーゼ阻害活性を有し、新規分子標的抗がん剤としての用途が期待されている TAN-1813 (**1**) の全合成研究に関しては、**1** のすべての炭素骨格、不斉炭素および官能基を有する化合物(標的化合物前駆体)の合成を達成した。しかしながら、**1** のマレイミド窒素の保護基の除去には困難を伴い、現時点では全合成完成には至っていない。

(2) PI3K 阻害活性を有するリファガール(**2**)に関しては、独自に開発した合成法を適用して類縁体合成/生物活性評価を行った。その結果、**2** の C-8 位エピマーである 8-エピ-リファガールが **2** よりも優れた PI3K 阻害活性を有していることを見いだした。また、**2** の生合成前駆体と考えられるシフォノジクチアール B の全合成研究にも取り組み、これまでの知見を基に全合成を達成した。さらに、構造活性相関の解明を目指し、8-エピ-シフォノジクチアール B の全合成も行った。本品の生物活性評価からシフォノジクチアール B は **2** と同等またはそれ以上の PI3K 阻害活性を有することを明らかにした。これらの成果に関しては特許出願および論文発表を行った。

(3) 副次的な成果として、海洋天然物であるナキジノール類(脳腫瘍細胞増殖抑制活性)、植物アルカロイドであるサルビアミン類(抗腫瘍活性)、微生物由来であるタイランデブシン類(抗腫瘍活性)の全合成を達成した。さらに、大環状デブシペプチド類中間体の効率的な合成法の開発に成功し、特許出願および学会発表、論文発表を行った。本合成法の開発により、分子内に S-S 結合を有する大環状デブシペプチド HDAC 阻害剤の工業的製造法に道を拓いた。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 15 件)

- ① Noel Sayar, Koichi Narita, Tadashi Katoh  
Facile Total Synthesis of Thailandepsins D–F: Novel Bicyclic Depsipeptide Histone Deacetylase Inhibitors from a Microorganism  
*Synthesis*, 51, 1419–1426 (2019) [査読有]  
<https://doi.org/10.1055/s-0037-1611707>
- ② Koichi Narita, Noel Sayar, Ken Saijo, Chikashi Ishioka, Tadashi Katoh  
A Concise Approach for Producing Optically Pure Carboxylic Acid Segments for the Synthesis of Bicyclic Depsipeptide Histone Deacetylase Inhibitors  
*Synthesis*, 51, 1408–1418 (2019) [査読有]  
<https://doi.org/10.1055/s-0037-1612059>
- ③ Koichi Narita, Narumi Fujisaki, Yuta Sakuma, Tadashi Katoh  
A Novel Approach to Oxazole-Containing Diterpenoid Synthesis from Plant Roots: Salviamines E and F  
*Organic & Biomolecular Chemistry*, 17, 655–663 (2019) [査読有]  
<https://doi.org/10.1039/C8OB03030H>
- ④ Yuki Takeda, Keiyo Nakai, Koichi Narita, Tadashi Katoh  
A Novel Approach to Sesquiterpenoid Benzoxazole Synthesis from Marine Sponges: Nakijinols A, B and E–G  
*Organic & Biomolecular Chemistry*, 16, 3639–3647 (2018) [査読有]  
<https://doi.org/10.1039/C8OB00721G>
- ⑤ Koichi Narita, Tadashi Katoh  
Total Syntheses of Liphagal: A Potent and Selective Phosphoinositide 3-Kinase  $\alpha$  (PI3K $\alpha$ ) Inhibitor  
From the Marine Sponge *Aka Coralliphaga* (Review Article)  
*Heterocycles*, 96, 3–41 (2018) [査読有]  
DOI: 10.3978/REV-17-873
- ⑥ Takeru Katoh, Suguru Atsumi, Ryo Saito, Koichi Narita, Tadashi Katoh  
Unified Synthesis of Marine Sesquiterpene Quinones (+)-Smenoqualone, (–)-Ilimaquinone, (+)-Smenospongine and (+)-Isospongiaquinone  
*European Journal of Organic Chemistry*, 3837–3849 (2017) [査読有]  
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201700609>

- ⑦ Ken Saijo, Hiroo Imai, Sonoko Chikamatsu, Koichi Narita, Tadashi Katoh, Chikahi Ishioka  
Antitumor Activity and Pharmacologic Characterization of the Depsipeptide Analog as a Novel  
HDAC/PI3K Dual Inhibitor  
*Cancer Science*, 108, 1469–1475 (2017) [査読有]  
<https://doi.org/10.1111/cas.13255>
- ⑧ Yuki Takeda, Koichi Narita, Tadashi Katoh Total Synthesis of Marine Sesquiterpene Quinones  
(+)-Cyclosporgiaquinone-1 and (-)-Dehydrocyclosporgiaquinone-1 with a Tetracyclic  
Benzo[*a*]xanthene Skeleton  
*European Journal of Organic Chemistry*, 901–907 (2017) [査読有]  
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201601160>
- ⑨ Koichi Narita, Yuya Katoh, Ken-ichi Ojima, Shingo Dan, Takao Yamori, Akihiro Ito, Minoru  
Yoshida, Tadashi Katoh  
*European Journal of Organic Chemistry*, 5667–5677 (2016) [査読有]  
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201601023>
- ⑩ Takuya Kikuchi, Koichi Narita, Ken Saijo, Chikashi Ishioka, Tadashi Katoh  
Enantioselective Total Synthesis of (-)-Siphonodictyal B and (+)-8-*epi*-Siphonodictyal B with  
Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibitory Activity  
*European Journal of Organic Chemistry*, 5659–5666 (2016) [査読有]  
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201600949>
- ⑪ Koichi Narita, Keisuke Matsuhara, Jun Itoh, Yui Akiyama, Shingo Dan, Takao Yamori, Akihiro  
Ito, Minoru Yoshida, Tadashi Katoh  
Synthesis and Biological Evaluation of Novel FK228 Analogues as Potential Isoform Selective  
HDAC Inhibitors  
*European Journal of Medicinal Chemistry*, 121, 592–609 (2016) [査読有]  
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.05.031>
- ⑫ Koichi Narita, Tadashi Katoh  
Total Synthesis of Thailandepsin B, a Potent HDAC Inhibitor Isolated From a Microorganism  
*Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 64, 913–917 (2016) [査読有]  
<https://doi.org/10.1248/cpb.c16-00060>
- ⑬ Ken Saijo, Jin Imamura, Koichi Narita, Akifumi Oda, Hideki Shimodaira, Tadashi Katoh,  
Chikashi Ishioka  
Biochemical, Biological, and Structural Properties of Romidepsin (FK228) and Its Analogs As  
Novel HDAC/PI3K Dual Inhibitors  
*Cancer Science*, 105, 208–215 (2015) [査読有]  
<https://doi.org/10.1111/cas.12585>

[学会発表] (計 41 件)

- ① 近松園子、西條 憲、今井 源、成田絃一、加藤 正、石岡千加史  
Siphonodictyal B による大腸癌細胞のアポトーシス誘導機序の解析  
第 22 回日本がん分子標的治療学会学術集会(東京)、2018 年
- ② 武田由貴、中井啓陽、成田絃一、加藤 正  
ベンゾオキサゾール骨格を有するセスキテルペン ナキジノール類の合成  
平成 30 年度 東北医科薬科大学 創薬研究センターシンポジウム(仙台)、2018 年
- ③ 西條 憲、今井 源、近松園子、笠原佑記、城田英和、加藤 正、石岡千加史  
マウスメラノーマモデルにおける HDAC/PI3K 二重阻害剤による抗 PD-1 抗体薬の抗腫瘍効  
果増強の検討  
第 77 回日本癌学会学術総会(大阪)、2018 年
- ④ 近松園子、西條 憲、今井 源、成田絃一、加藤 正、石岡千加史  
Siphonodictyal B の大腸癌細胞におけるアポトーシス誘導機序の解析  
第 77 回日本癌学会学術総会(大阪)、2018 年
- ⑤ 中井啓陽、武田由貴、成田絃一、加藤 正  
ベンゾオキサゾール環を有する海洋天然物ナキジノール類の全合成  
第 44 回反応と合成の進歩シンポジウム(熊本)、2018 年
- ⑥ 近松園子、西條 憲、成田絃一、加藤 正、石岡千加史  
多標的キナーゼ阻害薬としてのテルペノイド類化合物の同定  
第 21 回日本がん分子標的治療学会学術集会(福岡)、2017 年
- ⑦ 近松園子、西條 憲、今井 源、成田絃一、加藤 正、石岡千加史  
多標的キナーゼ阻害薬としてのテルペノイド類化合物の同定とその特徴

- 第 76 回日本癌学会学術総会(横浜)、2017 年
- ⑧ 成田紘一、藤崎成美、佐久間裕太、加藤 正  
ナフトオキサゾール骨格を有するサルビアミンFの全合成  
第 55 回日本薬学会東北支部大会(郡山)、2016 年
- ⑨ 渡辺拓実、神島堯明、菊地拓也、成田紘一、加藤 正  
生合成仮説を機軸とした(+)-リファガールの全合成  
平成 28 年度東北医科薬科大学創薬研究センターシンポジウム(仙台)、2016 年
- ⑩ 成田紘一、福井友理恵、佐藤江里、安達剛史、加藤 正  
PTP1B 阻害活性を有するダイシダバロンA, BおよびCの全合成  
第 26 回万有シンポジウム(仙台)、2015 年
- ⑪ 加藤友哉、成田紘一、加藤 正  
大環状デプシペプチド類天然物 FR-901375 の全合成  
第 54 回日本薬学会東北支部大会(矢巾)、2015 年

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

- ① 名称：デプシペプチド類化合物の製造中間体及びその製造方法  
発明者：石岡千加史、西條 憲、加藤 正、成田紘一  
権利者：同上  
種類：特許  
番号：PCT/JP2017/001140  
出願年：平成 29 年  
国内外の別：国外
- ② 名称：リファガールの類縁体、及びリファガール又はその類縁体を含む多標的キナーゼ阻  
害剤  
発明者：西條 憲、石岡千加史、加藤 正、成田紘一  
権利者：同上  
種類：特許  
番号：PCT/JP2017/091712  
出願年：平成 29 年  
国内外の別：国外

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：成田 紘一  
ローマ字氏名：(NARITA Koichi)  
所属研究機関名：東北医科薬科大学  
部局名：薬学部  
職名：助教  
研究者番号：20584460